ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON
L. TELEKY UND H. ZANGGER

UNTER MITWIRKUNG VON
M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZENER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID · H. ENGEL-BERLIN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK · L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · S. GUDJONSSON-AARHUS · ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN B. KESIĆ-ZAGREB · A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN R. E. LANE-MANCHESTER · F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · P. MAZEL-LYON · E. R. A. MEREWETHER-LONDON · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON
E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN
L. TELEKY NEW YORK
H. ZANGGER ZÜRICH

14. BAND. 4. HEFT
MIT 40 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 9. MÄRZ 1956)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1956

Arch. Gewerbepath.

Preis DM 29.80

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Verfielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Knappenstraße 15

oder

Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Lichtenberg, Kielblockstraße 2

oder

Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9

oder

Dr. Ludwig Teleky, 96 Wadsworth Terrace, New York 40, N.Y., USA.

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

SPRINGER-VERLAG

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

---

14. Band **Inhaltsverzeichnis** 4. Heft

Lengerová, A., V. J. Lenger, M. Esslová, R. Tuscany, M. Volfová, Über die Reaktion von Gewebekulturzellen auf Quarzstaub. Mit 11 Textabbildungen 311

Massmann, W., Toxikologische Untersuchung einiger als Farbfilmentwickler gebräuchlicher 4-Amino-N-dialkylaniline. Mit 2 Textabbildungen 329

Bolt, W., J. Kann, H. Valentin und H. Venrath, Vergleichende Untersuchungen gebräuchlicher Herz-Kreislauf-Funktionsprüfungen im Hinblick auf die Beurteilung von Silikosekranken. Mit 12 Textabbildungen . 340

Grosse, H., Silikose und Lungenkrebs. Mit 4 Textabbildungen 357

Spier, H. W., R. Natzel und G. Pascher, Das Chromatekzem (mit besonderer Berücksichtigung der ätiologischen Bedeutung des Spurenchromates) . . . 373

Peiffer, J., Zur Pathogenese der zentralnervösen Störungen bei der chronischen Manganvergiftung 408

Worth, G., H. Valentin, L. Gasthaus und E. Schiller, Hat die Inhalation von Feinstäuben einen unmittelbaren Einfluß auf die Atmung und den Gasstoffwechsel? III. Mitteilung. Mit 11 Textabbildungen 428

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 311—328 (1956)

Aus dem Institut für Gewerbehygiene und Berufskrankheiten in Prag
(Direktor: Prof. J. Teisinger), Abteilung Biophysik (Leiter: Dr. Ing. V. J. Lenger)

Über die Reaktion von Gewebekulturzellen auf Quarzstaub

Von

A. Lengerová, V. J. Lenger, M. Esslová, R. Tuscany, M. Volfová-Prag

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. August 1955)

Einleitung

Das Endergebnis der Wirkungseffekte von Kieselstaubpartikeln, die einen höherorganisierten Körper durch die Atmungsorgane betreten, ist zweifellos das Resultat von Prozessen, die einen sehr komplexen Charakter haben. Den Beginn dieser Prozesse bildet jedoch eine primäre, vielleicht sogar verhältnismäßig einfache biologische Einwirkung auf die Zellen der Lungengewebe, in denen die eingeatmeten Partikeln zurückgehalten worden sind. Die Literatur bringt eine Reihe von einander abweichender Ansichten über diesen primären Effekt. Es handelt sich vor allem darum, ob er wesentlich durch die chemischen oder die physikalischen Eigenschaften der Staubpartikeln hervorgerufen wird. In dem Bestreben, diese spezifische Wirkung des SiO_2-Staubes gründlicher aufzuklären, bemühte sich eine Anzahl von Autoren, Modellversuche an einfachen biologischen Objekten, z. B. an Gewebeexplantaten in vitro, durchzuführen. Es ist jedoch klar, daß ein derartiges Material nur Resultate liefern kann, welche für das Verständnis der Reaktion eines komplizierten höheren Organismus von sehr beschränkter Bedeutung sind. Dahingegen scheint die Annahme berechtigt zu sein, daß die Einwirkung von zwei verschiedenen Arten von Staub auf denselben Organismus (unter sonst vollkommen gleichen Bedingungen) nur dann verschieden sein wird, wenn auch bereits der primäre Effekt verschieden ist. Wir können wohl von vornherein annehmen, daß die Reaktion eines Gewebeexplantates auf Staubpartikel, die in der Kultur vorhanden sind, nicht proportional sein wird der komplexen Reaktion eines höheren Organismus auf die Einwirkung des gleichen Stoffes. Viel wahrscheinlicher ist die folgende Alternative: entweder wird eine, wenn auch schwache, primäre Reaktion im Organismus verstärkt werden, oder eine vergleichsweise starke Primärreaktion wird durch den Organismus mehr oder weniger abgedämpft. Sollte die erste der Möglichkeiten vorliegen, so ist es klar, daß die Gewebekulturmethode wohl schwerlich entscheiden könnte, welche spezifische Staubeigenschaft für das Resultat der Reaktion des ganzen Organismus verantwortlich gemacht werden

kann. Sollte jedoch der andere Fall eintreten, wäre so eine Methode geeignet, die Resultate zu einer vorläufigen Abschätzung der Bedeutung verschiedener physikalischer oder chemischer Eigenschaften des Staubes für ihre biologische Wirksamkeit zu verwenden. Die Bedeutung der primären biologischen Wirksamkeit von Quarzstaub für die Entwicklung von Stauberkrankungen (wofür uns Versuche mit Gewebekulturen einige Anhaltspunkte bieten können) stellt uns aber vor ein weiteres, selbständiges Problem.

Die Eignung von Gewebekulturen für Testversuche an verschiedenen Staubarten wurde schon öfter experimentell untersucht und diskutiert. Die Ansichten verschiedener Autoren bezüglich der Entscheidung in dieser Frage weichen in einem bedeutenden Maße voneinander ab. So zog z. B. Kasten (1938) aus seinen Ergebnissen das Urteil, daß Versuche mit Gewebekulturen in vitro einen guten Überblick über die wesentlichen Vorgänge bei der Phagocytose von Staubpartikeln liefern und daß der mit dieser Methode gefundene Schädlichkeitsgrad verschiedener Arten von Staub im allgemeinen den pathologisch-anatomischen Befunden entspricht.

Ähnlich betrachten Franks und Watt (1934) Gewebekulturen als ein geeignetes Objekt für das Studium von Zellreaktionen auf SiO_2-Einwirkungen. Sie stellten z. B. fest, daß phagocytierende Elemente, die eine bedeutende Menge von Quarzpartikeln verschluckt haben, rund werden und ihre Beweglichkeit verlieren. Sie führen überdies das Hemmen der Fettdegeneration auf den Einfluß von SiO_2 auf die Zellen in vitro zurück.

Buckup (1950) untersuchte in seiner Arbeit sehr detailliert die bisher bekannten Resultate und Ansichten einer ganzen Reihe von Autoren, die die Eignung von Gewebekulturen als Studienobjekt der biologischen Wirksamkeit verschiedener Staubarten prüften. Die Resultate dieser Arbeit und seiner eigenen Versuche führten ihn zu dem Schluß, daß trotz den vielversprechenden Ergebnissen, die Kasten (1938) und manche anderen Autoren bekanntgegeben haben, diese Methode doch nicht sehr geeignet ist, und zwar hauptsächlich wegen der schlechten Reproduzierbarkeit der Resultate. Dieses negative Urteil bezieht Buckup allerdings nur auf die Art der verwendeten Kultivation (hängender Tropfen) und auf die Verwendung von morphologischen Zelländerungen als Kriterium der Schädigung. Er läßt dagegen offen die Frage der Verwendbarkeit von Gewebeexplantaten für lang andauernde Züchtungen.

Dux und Ottowitz nahmen zu dieser Frage einen vollkommen ablehnenden Standpunkt ein. Sie stellten in ihrer Arbeit fest, daß sich Fibroblastkulturen indifferent gegenüber Quarzpartikeln verhalten, daß keine Änderung im Wachstum eintritt und daß sich bei ihnen auch

keine spezifische Äußerung von Zelldegeneration zeigt. Dagegen gelang es ihnen, eine deutliche Degenerationserscheinung und ein Abbremsen des Wachstums der Gewebekulturen durch Hinzufügen von 0,05%iger kolloidaler Kieselsäure hervorzurufen. Die Autoren gingen von der Voraussetzung aus, daß die spezifische Wirksamkeit von Quarzstaub durch die Lösbarkeit von SiO_2 in den Gewebeflüssigkeiten bedingt ist und nicht durch mechanische Wirkungen. Ihre Versuchsresultate zeigen jedoch, daß SiO_2 keine Änderungen in den Gewebekulturen hervorbringt, die für die Einwirkung von Kieselsäure typisch waren, und daß man daher nicht gut von einer toxischen Wirkung von Kieselstaub auf die Zellen sprechen kann. Das stimmt auch mit den Ergebnissen von Policard (1931) überein, der eine Suspension von SiO_2-Staub in die Hornhaut eines Kaninchens injizierte und keine histologischen Veränderungen feststellte, die für eine toxische Wirkung zeugen würden.

Auch wir bemühten uns um die Entscheidung der Frage, ob Gewebekulturen ein geeignetes Objekt zum Studium der Anfangsstadien einer Zellreaktion auf vorhandenen Quarzstaub sind. Der Ausgangspunkt unserer Untersuchung war allerdings eine Annahme, die einigermaßen von der Voraussetzung abwich, die Dux und Ottowitz leitete.

Aus den Arbeiten Kramers (1952), Bohuns (1953) u. a. folgt, daß die mechanische Pulverisierung von SiO_2-Kristallen ihre *Anregung* mit nachfolgender Elektronenemission hervorruft. Die physikalische Grundlage dieser Erscheinung, die, wie es scheint, für Adsorptionsvorgänge sehr wichtig ist, wird an anderer Stelle genauer untersucht werden. Es ist nämlich möglich, eine Anregung von SiO_2-Kristallen, ähnlich wie beim Pulverisieren, auch durch Röntgenbestrahlung zu erzielen, wobei die Elektronenemission von schwacher Phosphorescenz begleitet wird (Abb. 2).

Um nun zu entscheiden, ob Gewebekulturen überhaupt und in welchem Maße ein geeignetes Objekt für die Abschätzung der Bedeutung verschiedener Staubeigenschaften für ihre biologische Agressivität darstellen, wurde Quarzstaub verwendet, der einer Röntgenbestrahlung unterworfen worden war. Dieser *Anregungszustand* kommt am nächsten dem Zustand, der durch Pulverisierung hervorgebracht wird, und ermöglicht dabei eine zuverlässige Reproduzierbarkeit. Die Veränderungen des physikalischen Zustandes der Quarzpartikeln sind sehr fein und daher in quantitativer Beziehung experimentell schwer zugänglich.

Wenn wir jedoch voraussetzen, daß ein ungleichartiger physikalischer Zustand der Staubpartikeln für den verschiedenartigen Grad ihrer biologischen Agressivität verantwortlich gemacht werden kann, so können wir erwarten, daß auch ein Staub, der mit Rücksicht auf seine chemischen Eigenschaften als biologisch inert zu betrachten ist, unter

gewissen Bedingungen durch die Änderung seines physikalischen Zustandes fähig gemacht wird, biologisch agressiv zu sein. Sollte die Annahme berechtigt sein, daß der physikalische Zustand der Partikeln von größerer Wichtigkeit für den biologischen Primäreffekt ist als ihre chemischen Eigenschaften, dann würde dies vielleicht den Umstand aufklären, daß Staubarten von verschiedenem chemischem Charakter doch nicht verschiedene biologische Wirkungen hervorbringen (wenn wir allerdings bei ihnen mit einem ähnlichen physikalischen Zustand rechnen können).

Methodik

Um die Einwirkungen gleichartiger Staubsorten von verschiedenem physikalischen Zustande zu vergleichen, verwendeten wir einerseits Fibroblastkulturen aus dem Herzen eines 11—12 Tage alten Hühnerembryos, anderseits Makrophagenkulturen aus Milz. Zur Abschätzung der Schädigung der Fibroblastkulturen verwendeten wir diese Kriterien:

1. den relativen Flächenzuwachs P, der durch das Verhältnis zwischen dem absoluten Flächenzuwachs in einem bestimmten Zeitintervall und dem absoluten Flächeninhalt des Mutterfragments bestimmt wird;

2. die mitotische Aktivität M, gegeben durch den Prozentsatz der sich spaltenden Zellen, die man bei systematischer Untersuchung der histologischen Gewebepräparate unter 500 Zellen gefunden hat;

3. das cytologische Bild, das vornehmlich durch die Beurteilung der Zellenanordnung in der Zuwachszone, die Vacuolisation der Zellen, den Stand der Fettdegeneration und eventuell vorkommende *anormale* Zelltypen und Mitosen dargestellt wird.

Bei der Abschätzung der Mikrophagenkulturen verwendeten wir:

1. die relative Vergrößerung der Zone, aus welcher Zellen auswandern (auf gleiche Art wie bei dem Wachstum der Fibroblasten);

2. die Phagocytosenaktivität A, bestimmt durch das Verhältnis zwischen der Anzahl jener Zellen, welche phagocytierte Partikeln enthalten, und der Anzahl jener Zellen, welche nicht phagocytiert haben.

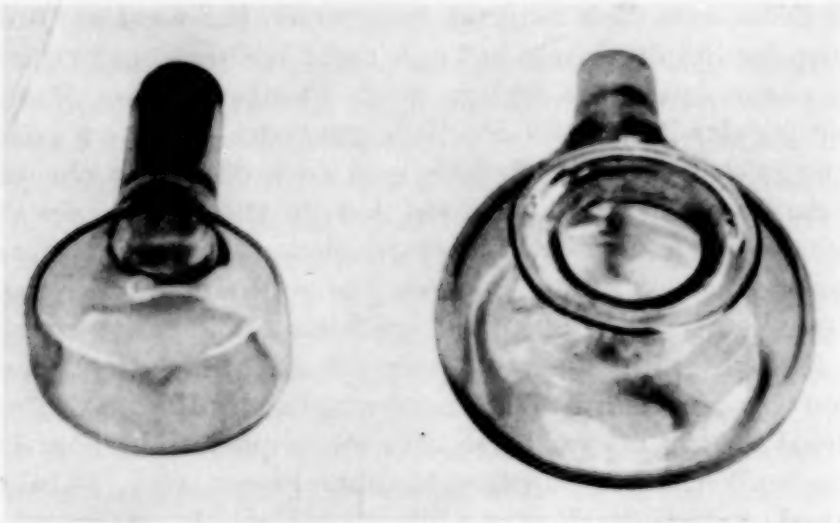
Zu Beginn verwendeten wir für unsere Versuche die übliche Methode der Gewebezüchtung, die Methode der hängenden Tropfen. Der übliche Vorgang der Anlegung von Tropfenkulturen wurde jedoch ein wenig geändert. Der untersuchte Staub wurde in einem verdünnten embryonalen Extrakt (25%) suspendiert; die Tropfen aus dieser Suspension wurden dann auf einmal auf alle Deckgläser der ganzen Versuchsserie aufgetragen und in sie die einzelnen Gewebefragmente gelegt. Erst zum Schluß wurde das Plasma hinzugefügt. Dieser umgekehrte Vorgang hat den Vorteil, daß der Zusatz des Staubes zu allen Kulturen praktisch gleichzeitig erfolgt, so daß wir die Möglichkeit beseitigen, daß sich die Konzentration in dem Intervall zwischen dem Ansatz der ersten und der letzten Kultur, z. B. durch Sedimentation, ändert.

Gewebekulturen, die durch die Tropfenmethode gewonnen worden sind, müssen spätestens in 3tägigen Intervallen umgeimpft werden, was jedoch bei Versuchen mit Staub gewisse Nachteile bietet. Gewebefragmente, die durch eine gewisse Zeit mit dem Staub in Kontakt bleiben, werden sehr fragil und kommen bei der Umimpfung zu Schaden. Nun ist aber die Zeit der ersten 3 Tage zwischen dem Kulturansatz und der 1. Umimpfung viel zu kurz und genügt nicht, um eine eventuelle Einwirkung des Staubes sichtbar werden zu lassen. Dies stimmt auch mit Policards (1931) Ergebnissen überein, wonach die Quarzstaubwirkungen auf Zellen erst nach längerer Zeit bemerkbar werden. Auch eine Erhöhung des Staubzusatzes hat sich nicht bewährt, und zwar hauptsächlich darum, weil eine viel zu große Staubmenge im *Medium* die Beobachtung des Aussehens der Zelle entweder erschwert oder sogar ganz unmöglich macht. Schließlich wird auch die Unterscheidung der Ränder der Zuwachszone so schwierig, daß die Abschätzung des Flächenzuwachses unzuverlässig wird. Überdies hielten wir es nicht für richtig, eine lang andauernde Einwirkung von kleinen Staubmengen durch den einmaligen Zusatz einer mehrfach erhöhten Staubmenge zu reproduzieren. Deshalb entschlossen wir uns, die Züchtung der Gewebe mit Staub in normalen Carrel-Gefäßen vorzunehmen (Abb. 1a). Bei dieser Methode ist es nicht notwendig so oft umzuimpfen, weil dieser Vorgang durch bloßen Wechsel des flüssigen Mediums ersetzt wird. Dabei erlaubt die Methode jedoch die Prüfung, ob die biologische Wirksamkeit der Staubpartikeln an den unmittelbaren Kontakt mit den Zellen gebunden ist oder ob für sie in vollem Maße nur jene Staubkomponenten verantwortlich sind, welche im flüssigen Medium gelöst worden sind. Um diese Entscheidung treffen zu können, wurde die Gewebekultur in den Carrel-Gefäßen auf zwei voneinander ein wenig abweichende Arten durchgeführt. Beim ersten Vorgang wurden Gewebestückchen auf der Oberfläche eines festen Coagulums gezüchtet, beim zweiten innerhalb des Coagulums. Im ersten Fall war der im flüssigen Medium über dem Coagulum suspendierte Staub in direktem Kontakt mit den Zellen. Im zweiten Falle wirkte die über den Zellen befindliche Coagulumschicht als Filter, durch welchen zwar die lösbaren Komponenten zu den Zellen diffundieren konnten, der aber einen direkten Kontakt zwischen Staubpartikeln und Zellen unmöglich machte.

Die Züchtung von Geweben in den üblichen Carrel-Gefäßen ist also offenbar vorteilhaft, wenn wir Versuche mit Staub anstellen. Ihr größter Vorteil besteht darin, daß wir die Gewebe längere Zeit nicht umimpfen müssen und dabei gleichzeitig die Staubeinwirkung erhöhen können, indem wir das flüssige Medium, in dem der Staub suspendiert ist, beliebig oft wechseln können. Dies ist vor allem dann wichtig, wenn wir voraussetzen, daß einige Staubeffekte von einem bestimmten

Zustande der Staubpartikeln abhängig sind, dessen Zeitdauer beschränkt ist. Die üblichen Carrel-Gefäße haben jedoch den Nachteil, daß das Coagulum direkt auf dem Boden des Gefäßes liegt. Dieser Boden ist jedoch niemals ideal eben, so daß das mikroskopische Studium des Wachstums gestört ist. Überdies ist es nicht möglich, die Gewebe aus diesen Züchtungsgefäßen histologisch zu verarbeiten.

Deshalb verwendeten wir einen einigermaßen modifizierten Typus der Carrel-Gefäße mit einer ringförmigen Öffnung (Abb. 1b), die mit



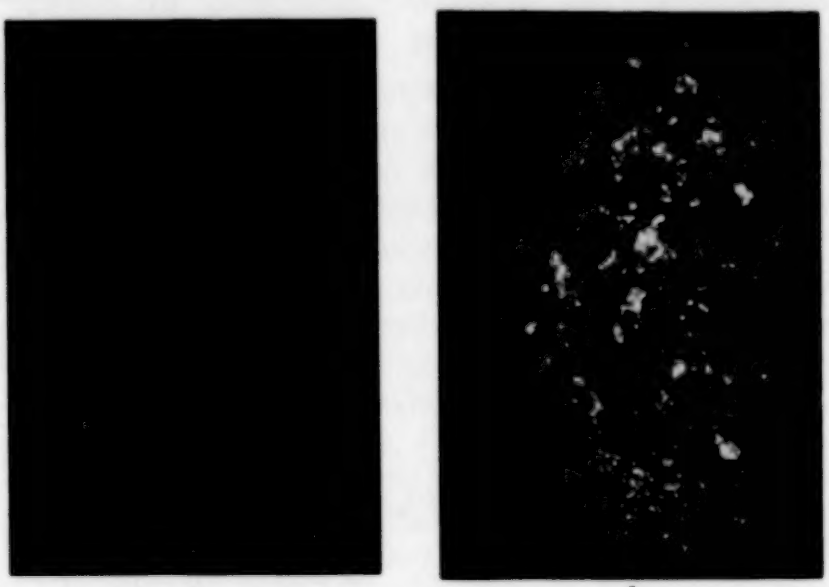
a b

Abb. 1a u. b. Carrels-Gefäße für Gewebezüchtung. a Normaler Typus, b modifizierter Typus

einem breiten Rand versehen ist, welcher eine gute Basis zur Paraffinbefestigung des Deckglases bietet; auf dem Deckglas werden 3 Kulturen wie bei der Tropfenmethode angesetzt. Beim Umkehren dieses Gefäßes bildet dieses Deckglas mit den Kulturen eigentlich den Boden des Gefäßes, auf dem eine Schichte des flüssigen Mediums ruht. Der Rauminhalt der Gefäße ist genügend groß, um den Geweben einen ausreichenden Vorrat an Sauerstoff zu sichern. Dabei wird jedoch die Verbindung zwischen dem Gefäß und dem Öffnungsrand durch ein enges, einige Millimeter hohes Hälschen gebildet, so daß nur eine geringe Menge des flüssigen Mediums ausreicht, um den Boden des Gefäßes mitsamt den Kulturen zu bedecken. Die Füllung des Gefäßes mit dem flüssigen Medium erfolgt mittels einer seitlichen Zuführung, die von einem Gummikäppchen abgeschlossen ist. Beim Abschließen des Gefäßes muß das Gummikäppchen soweit als möglich zusammengepreßt werden, damit nach der Erwärmung der Luft auf die Temperatur des Thermostaten der resultierende Luftdruck nicht zur Abreißung des anparaffinierten Deckglases mitsamt den Kulturen führt. Diese Art

von *Züchtung* hat sich sehr bewährt. Das flüssige Medium mit suspendiertem Staub kann einigemal im Tage gewechselt werden, das Wachstum des Gewebes kann gut verfolgt werden, und nach Abschluß des Versuches kann das Material direkt auf den Deckgläsern histologisch verarbeitet werden.

Die Züchtung des Gewebes auf der Oberfläche des Coagulums hat allerdings einen wesentlichen Nachteil, der kaum beseitigt werden kann. Sobald nämlich die Zuwachszone genügend groß wird, gewöhnlich nach



a b

Abb. 2a u. b. Einwirkung des verwendeten Quarzstaubes auf eine photographische Emulsion (Kopie des verwendeten Filmes). a Nichtangeregter Staub, b angeregter Staub

1 Woche, reißt sie sich meistens vom Mutterfragment los und das flüssige Medium schwemmt sie weg. Dadurch wird es unmöglich gemacht, die Gewebekultur in Carrel-Gefäßen so lange fortzuführen, wie es der normale Vorgang ohne weiteres zuläßt.

Alle Versuche wurden mit derselben Staubart durchgeführt, und zwar verwendeten wir gemahlenen Quarz von Horní Bříza. Die Reproduzierbarkeit von Resultaten ist begreiflicherweise an die Reproduzierbarkeit der Vorarbeiten und der Dosierung des Staubes gebunden. Die Staubmengen von je 0,3 g wurden 2 Std lang in heißer Luft sterilisiert bei einer Temperatur von 120—140° C. Für eine Versuchsserie verwendeten wir diesen Staub ohne jegliche weitere Präparation. Muster desselben Staubes wurden auf folgende Art in einen anderen physikalischen Zustand gebracht: die sterilisierte Staubmenge wurde auf sterilem Wege in einen kreisförmigen Rahmen zwischen 2 Cellophanfolien gebracht und dann mit Hilfe des Mikrostrukturapparates Phillips (40 kV, 12,5 mA) für die Dauer von 5 min einer Röntgenbestrahlung

unterworfen. Der Anregungsgrad der Partikeln wurde durch ihre Einwirkung auf eine photographische Emulsion kontrolliert. Abb. 2 zeigt das Ergebnis einer 30 min dauernden Einwirkung des nichtangeregten (a) und des angeregten (b) Staubes auf einen Röntgenfilm Marke Typon.

Von nun an wurden beide Staubmuster den gleichen Vorgängen unterworfen. Die ganze Staubmenge wurde in ein Zentrifugationsgefäß geschüttet, 10 ml Tyrodelösung darüber gegossen, und das Ganze gut durchgeschüttelt. Dann wurde die Menge 30 sec lang zentrifugiert (2000 Umdrehungen, $G = 570$). Die Suspension der Staubpartikeln, die dann über dem Sediment schwebt, zeigt eine Verteilung der Partikelgrößen entsprechend (Abb. 3). Diese Staubsuspension in der Tyrodelösung wird weiterhin zur Verdünnung des konzentrierten Embryonalextraktes in dem gleichen Volumverhältnis verwendet, in welchem der Embryonalextrakt für die Kontrollkulturen durch die reine Tyrodelösung verdünnt wird. Der Wechsel des flüssigen Mediums in allen Carrel-Gefäßen wurde 1—2mal in 24 Std durchgeführt.

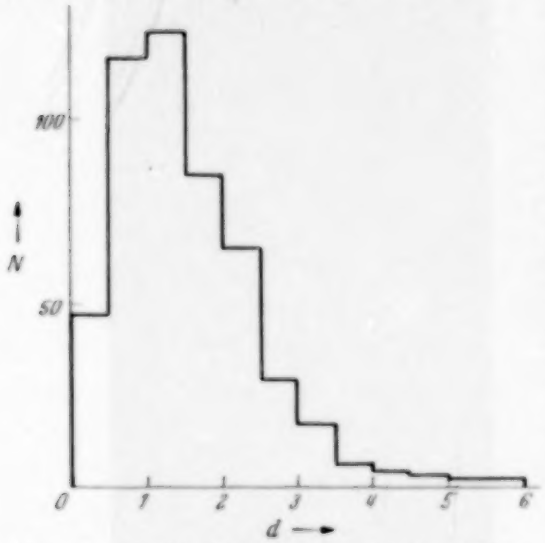


Abb. 3. Größendistribution der Partikeln in den verwendeten Suspensionen des Quarzstaubes

Histologische Verarbeitung. Die Kulturen wurden mittels der Carnoyschen Flüssigkeit fixiert. Die Fibroblasten wurden mit Harris-, Ehrlich- oder Delafield-Hämatoxylin, die Makrophagen mit der Giemsa-Mischung gefärbt.

Versuchsresultate und Diskussion

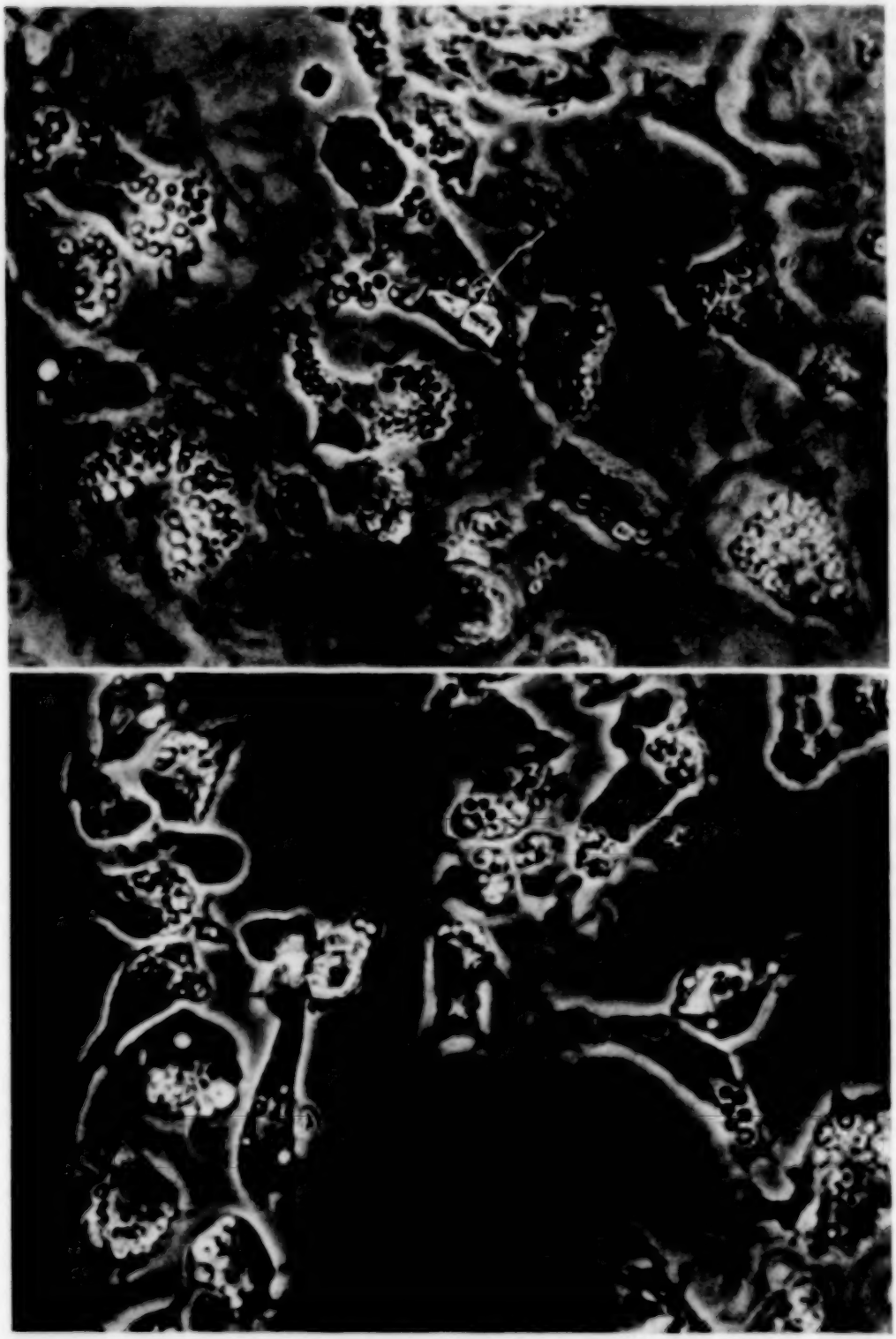
Im Laufe der Untersuchungen zeigte es sich, daß einige von den Kriterien, die für die quantitative Auswertung des Schädigungsgrades der Gewebekulturen durch die Einwirkung des Quarzstaubes benützt wurden, nicht sehr geeignet sind. Das gilt z. B. für die Phagocytäraktivität. Die beträchtliche Dispersion muß auf die schlechte Sichtbarkeit der kleinen SiO_2-Partikeln zurückgeführt werden. Viel günstigere Bedingungen für die Beobachtung der Phagocytose bietet das Phasenkontrastverfahren (Abb. 4a—d) bei eventueller Verwendung einer Zeitrafferfilmaufnahme. Allein die quantitative Methode, um die Phagocytäraktivität zu bestimmen, hat nicht solche Resultate gebracht, welche ihre Mühseligkeit und ihren Zeitaufwand rechtfertigen würden.

Zwei Gründe waren maßgebend, warum wir nicht bei allen Versuchen eine systematische zeitliche Auswertung des Verlaufes der

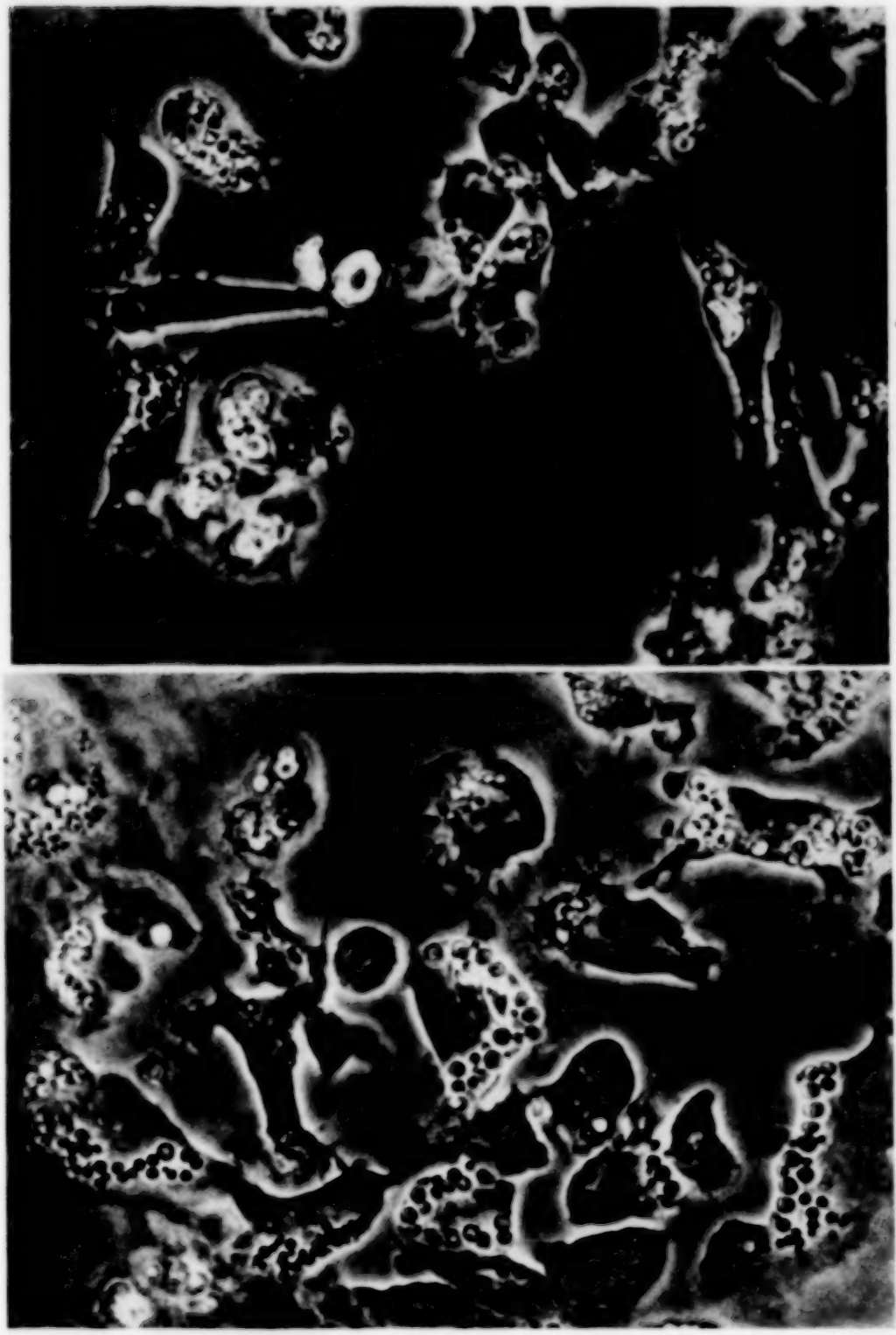
mitotischen Aktivität durchgeführt haben. Einerseits zogen wir es vor, die volle Anzahl der Versuchskulturen so lange als möglich zu erhalten und sie erst nach Beendigung der Versuche gemeinsam und gleichzeitig auszuwerten. Anderseits darum, weil sich zwischen dem Verlauf der mitotischen Aktivität und dem relativen Zuwachs eine weite Analogie gezeigt hat, wobei die quantitative Abschätzung des erstgenannten Vorganges zeitlich außerordentlich anspruchsvoll ist und darum als laufende Testmethode gar nicht in Betracht kommen kann.

Wir fanden als geeignetsten Indicator den relativen Flächenzuwachs, und in einem gewissen Maße auch das cytologische Bild.

Es zeigten sich praktisch keine Unterschiede zwischen dem Gewebewachstum in Tropfenkulturen mit nichtangeregtem oder angeregtem Staub und dem Wachstum in den Kontrollkulturen; dies gilt sowohl für die Fibroblasten (Abb. 5) als auch für die Makrophagen (Abb. 6). Wir vermuteten zunächst, daß möglicherweise das Zeitintervall von 3 Tagen, in welchem sich Tropfenkulturen ohne Umimpfung erhalten können, viel zu kurz ist, um eine ausreichende Wirkung der Staubpartikeln auf die Zellen zu gewährleisten. Deswegen wiederholten wir die Versuche derart, daß wir die Gewebe in normalen Carrel-Gefäßen kultivierten und zunächst so vorgingen, daß wir Gewebestückchen innerhalb eines Coagulums untersuchten, dessen Komponenten frei von Staub waren. Der Staub war bloß im flüssigen Medium suspendiert, so daß er nicht in direkten Kontakt mit den Zellen kam. Nach mehrfach wiederholten Versuchen fanden wir, daß der Kulturzuwachs bei Verwendung von angeregtem Staub immer intensiver war als bei Verwendung von nichtangeregtem Staub und bei den Kontrollversuchen. Die statistische Auswertung der Unterschiede zwischen den relativen Zuwächsen der Gewebeexplantate bei den verschiedenen Versuchsreihen zeigte jedoch, daß diese Unterschiede trotz ihrem systematischen Vorkommen doch nicht so groß sind, um einen Schwellenwert für eine zuverlässige statistische Aussage zu liefern, daß die Erscheinung nicht bloß zufällig sei (Abb. 7). Die Sachlage änderte sich aber, als wir begannen, die Gewebefragmente auf der Oberfläche des Coagulums zu züchten, so daß die Zellen in direkten Kontakt mit den Staubpartikeln kamen, die im flüssigen Medium suspendiert waren, wobei dieses Medium täglich gewechselt wurde. Wie man aus Abb. 8 leicht entnehmen kann, wuchsen in dieser Anordnung die Gewebe, die in Kontakt mit angeregtem Staub waren, wesentlich intensiver als die Gewebe, die mit nichtangeregtem Staub in Berührung waren (und sich in ihrem Wachstum nicht von den Kontrollgeweben unterschieden), und dieser Unterschied war statistisch signifikant. Diese Erscheinung zeigt also, daß Quarzstaub, der durch Röntgenbestrahlung angeregt worden ist, in bestimmter Weise stimulierend auf das Wachstum von Fibroblasten in vitro einwirkt. Wir glauben



aber besonders darauf aufmerksam machen zu müssen, daß nach unseren Versuchsergebnissen die Einwirkung von angeregtem Quarzstaub an einen unmittelbaren Kontakt der Staubpartikeln mit den Explantat-



d

c

Abb. 4a—d. Phagocytose von SiO_2-Staub in Gewebekulturen; native Präparate; Zeiss Ph 90 × 1,25

zellen notwendig gebunden ist. Das bedeutet, daß für diese Einwirkung nicht die lösbaren Komponenten des Staubes verantwortlich sind, die durch eine Coagulumschicht zu den Zellen auf die gleiche Art vordringen

können wie andere lösbare chemische Verbindungen aus dem flüssigen Medium. Die Tatsache, daß nichtangeregter Staub praktisch keinen Einfluß auf die Intensität des Wachstums von Gewebekulturen ausübt, stimmt überein mit den negativen Resultaten anderer Autoren. Sobald jedoch dieselbe Staubart eine deutliche Reaktion desselben Gewebes hervorrufen kann, wenn sie unmittelbar vor ihrer Verwendung durch Röntgenstrahlen angeregt wurde, so ist es ein deutliches Kennzeichen für die Bedeutung des physikalischen Zustandes von Staubpartikeln in bezug auf ihre primäre biologische Agressivität. Diese Bedeutung wird noch dadurch hervorgehoben, daß der Anregungszustand der Staubpartikel nur eine verhältnismäßig kurze Zeit andauert. Er verringert sich ziemlich rasch nach der Beendigung der Röntgenbestrahlung, und nach Verlauf von 120 min ist man nicht mehr imstande, einen Unterschied zwischen dem angeregten und nichtangeregten Staub zu finden, wenigstens soweit es sich um eine Einwirkung auf photographische Emulsionen handelt.

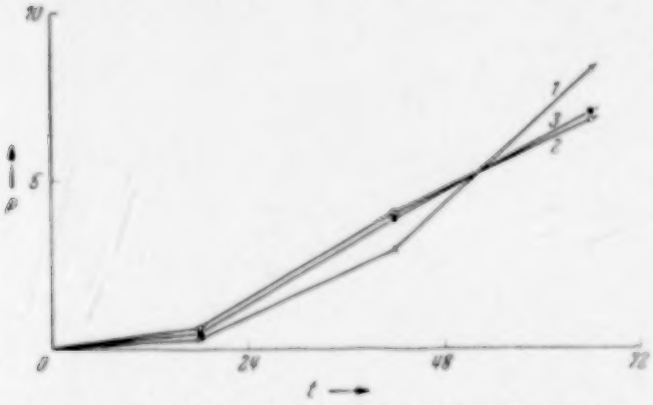


Abb. 5. Zeitlicher Verlauf der Werte des relativen Zuwachses von Fibroblastkulturen, die in hängenden Tropfen gezüchtet wurden. (Die Kurven 1, 2 und 3 beziehen sich in dieser Reihenfolge auf die Kontrollen, die Kulturen mit nichtangeregtem und mit angeregtem Staub)

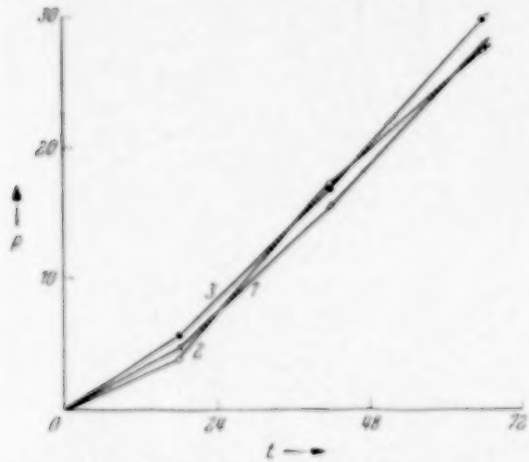


Abb. 6. Zeitlicher Verlauf des relativen Zuwachses der Zone ausgewanderter Makrophagen in den Gewebekulturen (hängende Tropfen; Reihenfolge entsprechend der vorhergehenden Abbildung)

Die cytologische Verarbeitung von Gewebekulturen mit Staub zeigt ein einigermaßen anderes Bild als die Untersuchung des Wachstums. Zwischen Versuchs- und Kontrollkulturen ist ein merkbarer Unterschied, und zwar nicht nur nach einer länger andauernden Züchtung in Carrel-Gefäßen, sondern auch in hängenden Tröpfchen. Hier ist jedoch kein wesentlicher Unterschied zwischen Kulturen, die mit angeregtem, und solchen, die mit nichtangeregtem Quarzstaub behandelt wurden. Das kann durch die bekannte Empfindlichkeit der Gewebe-

kulturzellen gegenüber dem Vorhandensein beliebiger fremder Stoffe im Medium erklärt werden. Ihre Reaktion drückt sich durch eine Veränderung der Form und Struktur der Zellen aus, doch pflegen diese Veränderungen durchaus nicht spezifisch zu sein. Darum ist auch die cytologische Auswertung der Reaktionen von Gewebekulturen kein zuverlässiges diagnostisches Kennzeichen für die Unterscheidung der Wirkungen verschiedener Stoffe. Wir fanden dies durch unsere Versuche mit angeregtem und nichtangeregtem Staub bestätigt. Obwohl wir bestimmte Unterschiede vorfanden, so können wir sie doch nicht als einen genügend verläßlichen Indicator der Einwirkung einer bestimmten Art bzw. eines bestimmten Zustandes der Staubpartikeln betrachten. Wir können auf Grund unserer verschiedenen Versuchsreihen den cytologischen Charakter der Gewebe etwa folgendermaßen zusammenfassen:

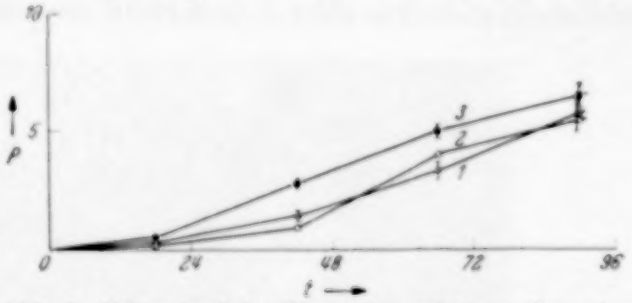


Abb. 7. Zeitverlauf der Werte des relativen Zuwachses von Fibroblastkulturen, die innerhalb eines Coagulums in normalen Carrel-Gefäßen gezüchtet wurden

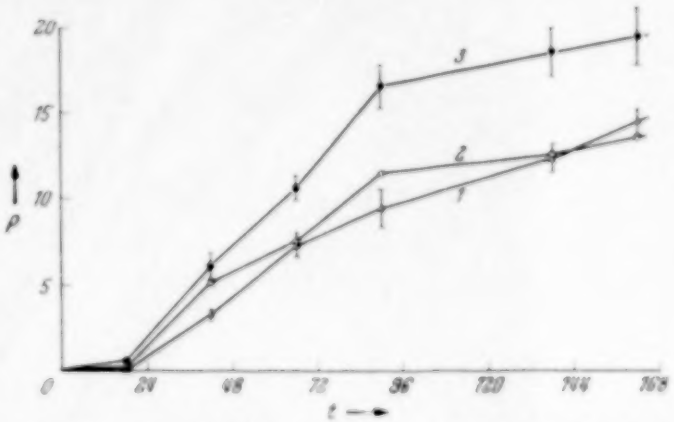


Abb. 8. Zeitverlauf der Werte des relativen Zuwachses von Fibroblastkulturen, die auf der Oberfläche eines Coagulums in modifizierten Carrel-Gefäßen gezüchtet wurden

Die Kontrollkulturen von Fibroblasten zeigen eine typische radiale Anordnung der Zellen um das Muttergewebe. Die Zellen liegen in der Regel in einer Ebene sehr eng aneinander und bilden rund um das mütterliche Fragment eine ringförmige Zone, die einen zusammenhängenden Rand hat. Ihre Form pflegt spindelförmig zu sein, ihr Cytoplasma ist fein granuliert und der kugelförmige oder ellipsoidische Kern ist meistens in der Zellenmitte lokalisiert (Abb. 9).

Versuchskulturen, deren Nährmedium Staub enthält, unterscheiden sich auffällig von Kontrollkulturen nicht nur durch den Charakter der Zuwachszonen, sodern auch durch die Morphologie der Zellen. Der Einfluß des verschiedenen physikalischen Zustandes des Staubes ist jedoch bei weitem nicht so ausgeprägt, und das cytologische Bild hat in

beiden Fällen meistens gemeinsame Kennzeichen. Die Zuwachszone hat einen unregelmäßigen Rand, und die in ihr enthaltenen Zellen bilden ein Flechtwerk durch verschiedene übereinanderliegende Schichten und alle möglichen Orientationen. Die Form der Zellen ist außergewöhnlich abnormal. Die Zellen erscheinen oft polygonal, manchmal nehmen

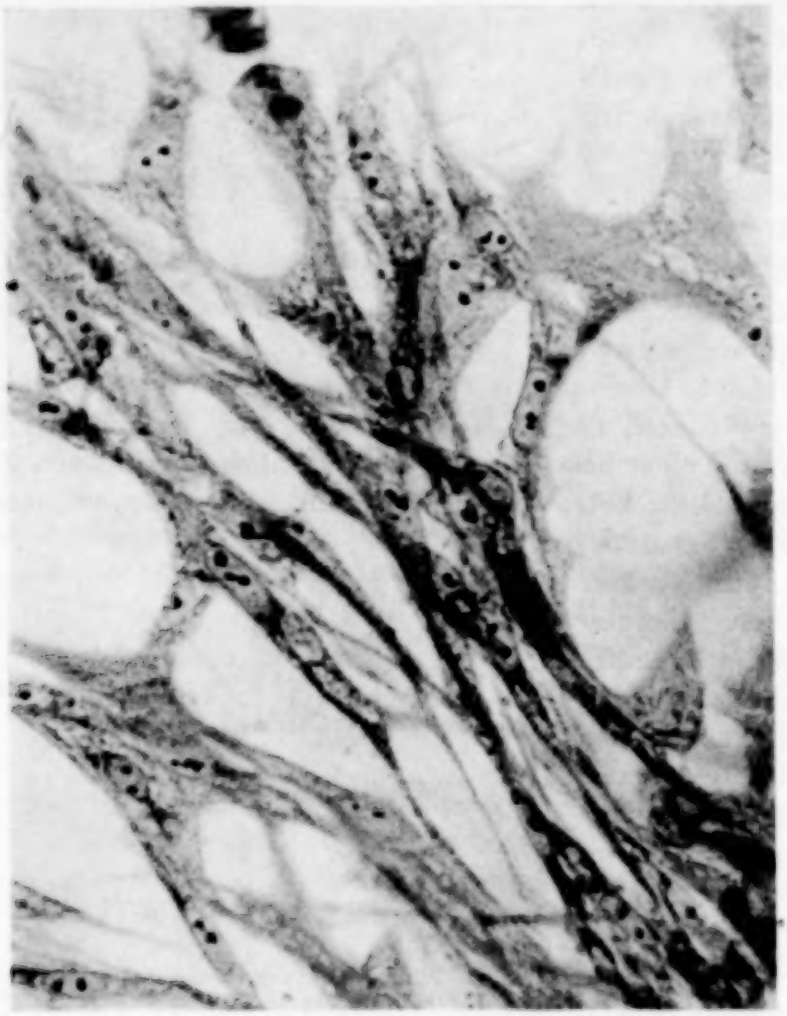


Abb. 9. Fibroblasten in Kontrollkulturen; gefärbt mit Hämatoxylin; Zeiss-Apochromat 40 × 0,95, Vergrößerung 800 ×

sie eine schlankere Form an, doch werden sie verzweigt. Eine andere Erscheinung, der wir oft begegnen, ist die Vacuolisierung der Zellen. Im Cytoplasma finden wir entweder einige kleinere oder eine größere Vacuole, welche fast das ganze Lumen der Zelle ausfüllt. Demzufolge erscheinen die Kerne zusammengepreßt und nehmen die verschiedensten abnormen Formen an; oft finden wir sie hart an die Zellenwand gepreßt, oder verschiedenartig verschnürt, oder nierenförmig gebogen. Sie nehmen eine stärkere basophile Färbung an als die Kerne von normalen Fibroblasten und enthalten beträchtlich verfärbte Chromatin-

klümpchen. Manchmal finden wir Kerne, die durch ihre Gestalt an amitotische Stadien erinnern (Abb. 10, 11a).

Ein Merkmal, das in gewissem Maße den Einfluß eines verschiedenartigen physikalischen Zustandes des untersuchten Quarzstaubes kennzeichnet, ist das Vorkommen von Zellen mit 2, seltener mit 3 Kernen in

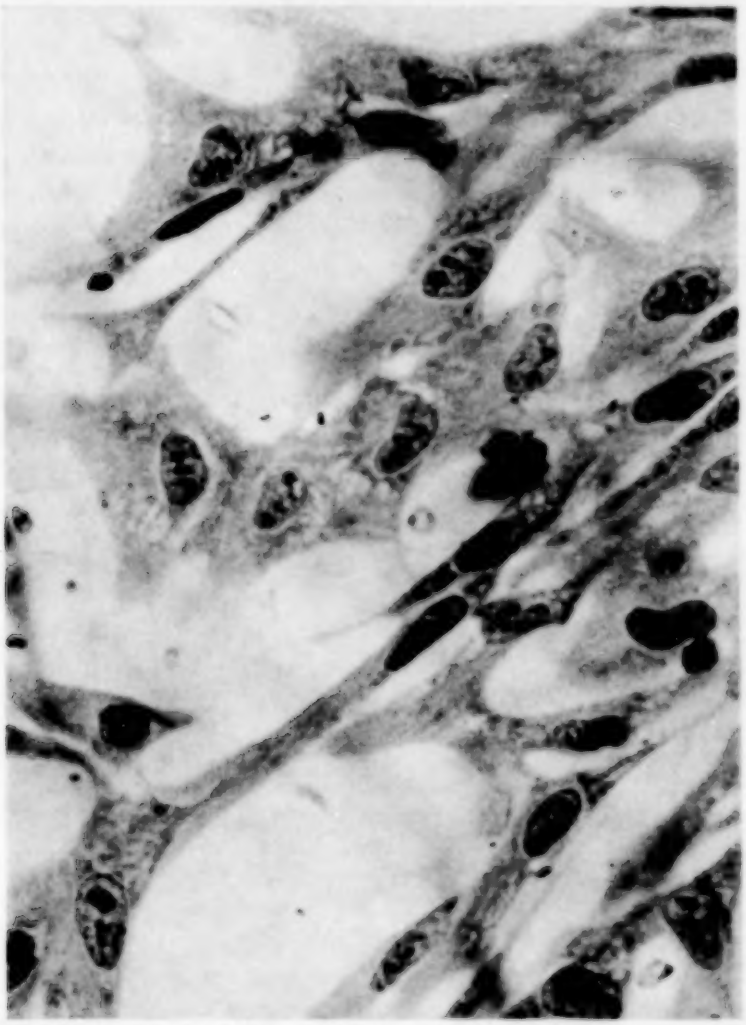


Abb. 10. Fibroblasten nach der Einwirkung von nichtangeregtem Quarzstaub; gefärbt mit Hämatoxylin; Zeiss-Apochromat 40 × 0,95, Vergrößerung 800 ×

Kulturen mit angeregtem Staub. Außerdem beobachteten wir in einigen Fällen tripolare Mitosen, die sonst nur in Kulturen nach der Einwirkung von Röntgenstrahlen vorkommen (Abb. 11b).

Makrophagen sind viel weniger empfindlich gegenüber einem Medium, in dem Quarzstaub suspendiert ist. Das hängt offenbar damit zusammen, daß sie die Staubpartikeln durch Phagocytose aus dem Medium beseitigen und dadurch für die übrigen Zellen ähnliche Bedingungen schaffen, wie sie bei den Kontrollversuchen bestehen. Im Plasma von Makrophagen, gleichgültig, ob es sich um native oder um

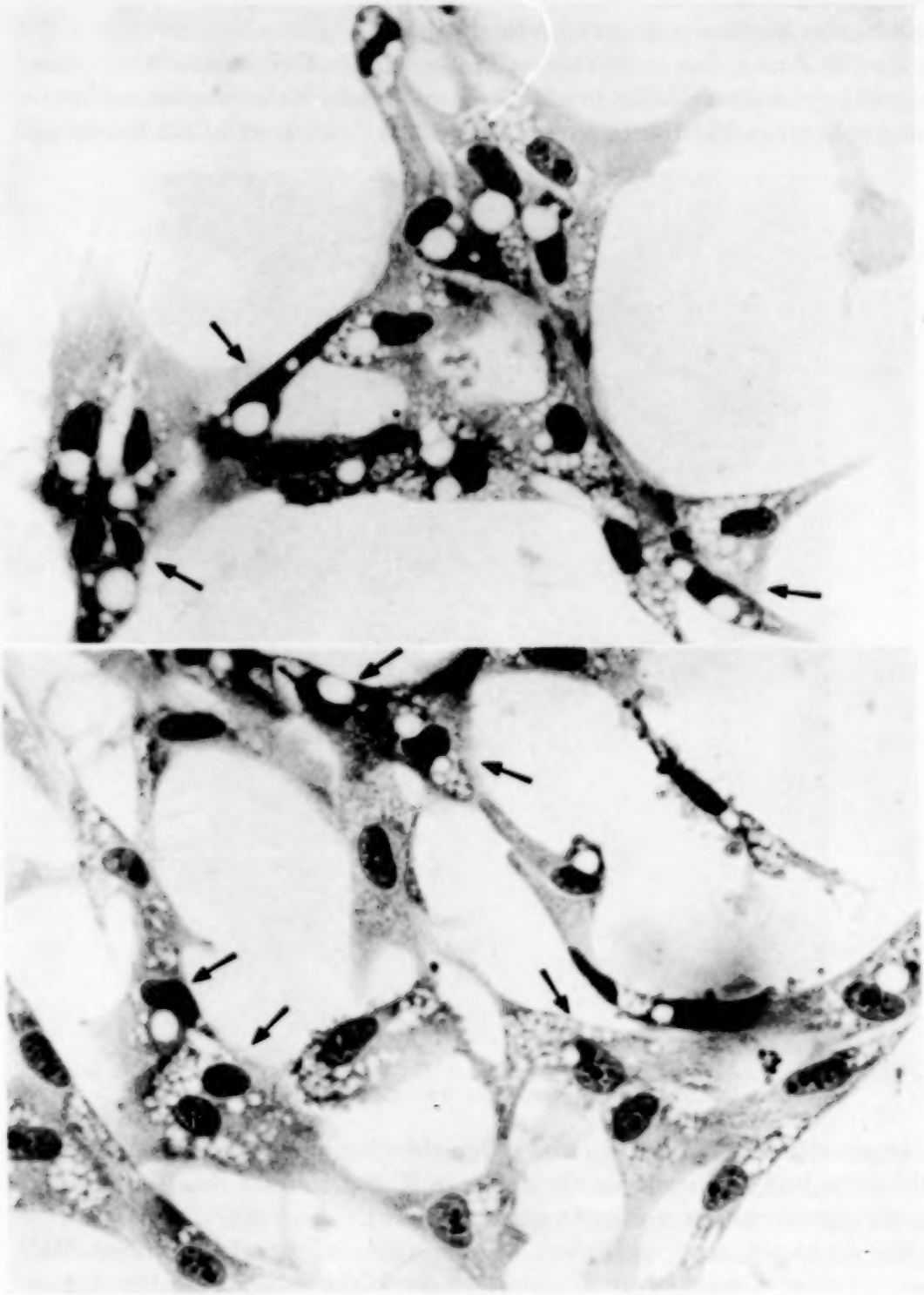


Abb. 11 a u. b. Fibroblasten nach der Einwirkung von angeregtem Quarzstaub; gefärbt mit Hämatoxylin; Zeiss-Apochromat 40 × 0,95, Vergrößerung 800 ×

gefärbte Präparate handelt, finden wir Staubpartikeln, deren Anzahl manchmal so groß ist, daß sie den Zellkern verdecken. Native Präparate und Beobachtung im Phasenkontrast können nach unseren Erfahrungen

die Vorgänge bei der Phagocytose von Quarzstaub besser aufklären als das Studium von histologischen Präparaten.

Die cytologische Auswertung von Kulturen mit Staub ist im gewissen Maße mit Schwierigkeiten verbunden. Eine Verstärkung der Staubwirkung durch Wiederholung von Zusätzen vermindert die Qualität der histologischen Präparate. So kommt es vor, daß sich bei öfterem Wechsel des flüssigen Mediums mit suspendiertem Staub eine so starke Schicht von Staubpartikeln auf der Oberfläche des Coagulums absetzt, daß sie eine cytologische Auswertung der Kultur unmöglich macht. Dies hat zur Folge, daß auch der Wert der spezifischen Veränderungen nach der Einwirkung verschiedener Stofftypen noch sinkt (in unserem Falle der verschiedenen Zustände desselben Stoffes), deren morphologische Erscheinungen blos vereinzelt erscheinen, und deren Feststellung eine systematische Untersuchung des ganzen Präparates verlangt.

Zusammenfassung

1. Wir studierten die Zellreaktionen in Hühnerfibroblasten und Makrophagen in vitro auf vorhandenen Quarzstaub in den Kulturen.

2. Unser Ausgangspunkt war die Arbeitshypothese, daß die primäre biologische Agressivität möglicherweise durch den physikalischen Zustand der Staubpartikeln stärker beeinflußt ist als durch ihre chemische Zusammensetzung. Wir untersuchten den Einfluß des Anregungszustandes, der durch Röntgenbestrahlung hervorgerufen werden kann. Dieser Zustand kommt am nächsten dem physikalischen Zustand eines frisch zermalmten Staubes.

3. Wir prüften verschiedene Arten von Gewebezüchtungen, mit Rücksicht darauf, wie eng der Kontakt zwischen Zellen und Staubpartikeln sein sollte, und ob die Wirkung des Staubes einmalig oder wiederholt eintreten sollte.

4. Die Züchtung in hängenden Tropfen erwies sich als vollkommen ungeeignet; einerseits weil ein Zeitintervall von 72 Std zu kurz ist, um genügend beweiskräftige Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollkulturen hervorzubringen, anderseits weil sie uns nicht erlaubt, solche Staubeigenschaften zu untersuchen, welche kurzfristig sind, und deren Wirkung erst durch die Summation wiederholter Einwirkung offenbar wird.

5. Am besten bewährte sich die Züchtung in modifizierten Carrel-Gefäßen. Der untersuchte Staub wurde den Kulturen in Gestalt von Suspensionen in einem flüssigen Medium zugeführt, das täglich gewechselt wurde.

6. Die Versuchsresultate zeigten, daß der durch Röntgenbestrahlung angeregte Quarzstaub das Wachstum von Fibroblast-Gewebekulturen erheblich beeinflußt, während Kulturen mit nichtangeregtem Staub praktisch gleich wie die Kontrollkulturen wachsen.

7. Wir haben festgestellt, daß eine notwendige Bedingung dieser stimulierenden Einwirkung des angeregten Staubes in seinem engen

Kontakt mit den Zellen liegt. Eine dünne Schicht des festen Züchtungsmediums zwischen Gewebe und Staubsuspension genügt, um eine solche Einwirkung zu verhindern. Dies beweist, daß sie nicht durch lösbare Komponenten des Staubes hervorgerufen werden kann, die durch die Coagulumschicht frei diffundieren können.

8. Das cytologische Bild scheint kein geeigneter Indicator der Einwirkung verschiedener Staubarten bzw. Staubzustände zu sein, weil die hervorgerufenen Veränderungen, obwohl manchmal sehr ausgeprägt, dennoch größtenteils nicht spezifisch sind, und eher eine allgemeine Reaktion der Gewebekulturen auf vorhandene fremde Stoffe im Medium darstellen. Es gibt einige morphologische Veränderungen, die für die Einwirkung von angeregtem Staub spezifisch zu sein scheinen, aber nur vereinzelt vorkommen; man kann sie daher nicht als ein verläßliches Kriterium betrachten.

9. Makrophagen reagieren bei weitem nicht so empfindlich auf die Gegenwart von Staub wie Fibroblasten; die Ursache liegt offenbar darin, daß die Makrophagen durch intensive Phagocytose die Staubpartikeln aus dem Medium beseitigen und dadurch ähnliche Bedingungen hervorbringen, wie sie in den Kontrollversuchen vorhanden sind. Die quantitative Auswertung der Aktivität der Phagocytose in gefärbten Präparaten führt nicht zu verläßlichen Resultaten, was offenbar auf die schlechte Sichtbarkeit der Quarzpartikeln zurückgeführt werden kann.

10. Die oben beschriebenen Versuche wurden vielmals wiederholt und lieferten übereinstimmende Resultate. Im ganzen verwendeten wir für sie 2350 Gewebekulturen.

Verzeichnis der verwendeten Symbole

P = Relativer Flächenzuwachs, N = Anzahl der Partikeln, d = Größe der Partikeln (SiO_2) in Mikrons, t = Zeit (in Stunden), Kurve Nr. 1 (△) Kontrollkulturen, Kurve Nr. 2 (○) Kulturen mit nichtangeregtem Staub, Kurve Nr. 3 (●) Kulturen mit angeregtem Staub.

Literatur

Bohun, A.: Emise z nekovových krystalů (Emission aus nichtmetallischen Kristallen). Čs. Čas. fys. **3**, 430 (1953). — Buckup, H.: Die Staubphagocytose und deren Bedeutung für die Silikoseätiologie. Arch. Hyg. u. Bakter. **132**, 273 (1950). Dux, K., u. J. Ottowitz: Studium des Einflusses von Quarzstaub auf Fibroblast-Kulturen in vitro. Private Mitteilung. — Franks, W. R., and J. A. Watt: The phagocytosis of silica by surviving leukocytes. Trans. Roy. Soc. Canada, V, **28**, 43 (1934). — Kasten, W.: Über die Phagocytose von Kohle- und Steinstaub in vitro. Arch. Gewerbepath. **9**, 327 (1938). — Kramer, J.: Oberflächenuntersuchung an Metallen und Nichtmetallen mit Exo- und Photoelektronen. Z. Physik. **133**, 629 (1952). — Lenger, V. J.-Matoušek, V.: K fysikální charakteristice drceného křemenného prachu. (Über die physikalische Charakteristik von zermalmtem Quarzstaub.) Noch nicht veröffentlicht. — Policard, A., et J. Rollet: Réaction du tissu cornéen vis-a-vis des particules minérales siliceuses. Bull. Histol. appl. **8**, 52 (1931).

Dr. ing. V. J. Lenger, Prag, Institut für Gewerbehygiene und Berufskrankheiten, Abteilung Biophysik, Karlovo nám 33

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 329—339 (1956)

Aus der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung, Berlin-Lichtenberg (Prof. Redetzky, Prof. Holstein)

Toxikologische Untersuchung einiger als Farbfilmentwickler gebräuchlicher 4-Amino-N-dialkylaniline

Von

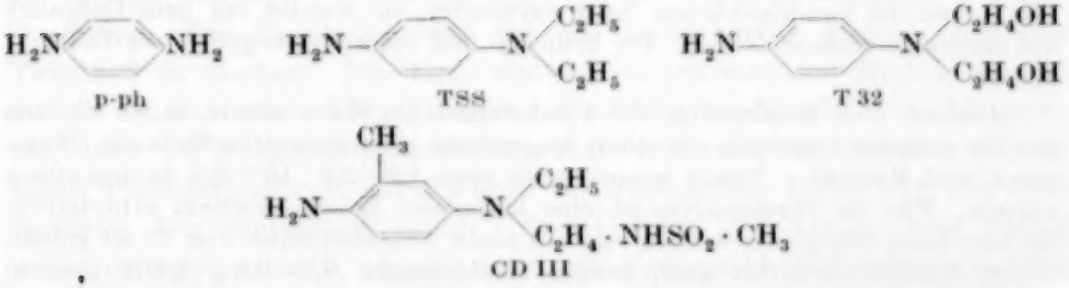
W. Massmann, Berlin

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. August 1955)

In einer früheren Arbeit wurde von uns (Massmann und Zschunke) über die Untersuchung von Arbeitern berichtet, die mit dem Entwickeln von Farbfilmen beschäftigt waren. Wenn wir auch am Menschen außer allergischen Hauterscheinungen keine Vergiftungssymptome feststellen konnten, so besteht doch bei dieser Arbeit die grundsätzliche Möglichkeit der Aufnahme der Entwicklersubstanz auf peroralem, percutanem und perpulmonalem Wege und damit der Schädigung. Da wir in der Literatur, außer einem Hinweis Rosanows und einer kurzen Angabe Meissners, keine Daten über die Toxicität dieser Substanzen finden konnten und mit der weiteren Verbreitung des Farbfilms der Exponiertenkreis und damit die Vergiftungsmöglichkeit immer größer wird, hielten wir es für zweckmäßig, Toxicitätsbestimmungen durchzuführen und die Ergebnisse zu veröffentlichen.

Bei der Entwicklung von Farbfilmen kommen *p-Amino-N-dialkylaniline* zur Anwendung. Beim Agfacolorverfahren werden vor allem das p-Amino-N-diäthylanilin (TSS) und das p-Amino-N-dioxyäthylanilin (T 32) gebraucht, beim Kodakverfahren das N,N-Äthyl-methylsulfonaminoäthyl-1,4-diamino-2-methyl-benzol (CD III). Die in Frage kommenden Substanzen werden in alkalischer Lösung verwendet, sie werden als Sulfate oder Hydrochloride in den Handel gebracht. Erst im Entwicklungsbad selbst entstehen durch Anwesenheit von Kaliumcarbonat die freien Amine.



Farbfilmentwicklungssubstanzen sind demnach Abkömmlinge des *p-Phenylendiamins* (p-Ph.), also des als Haar- und Pelzfärbemittel bekannten *Ursols*. Über

die toxikologischen Eigenschaften dieser Verbindung sind wir besser orientiert. Man findet schon in der älteren Literatur eine Reihe experimenteller Arbeiten über dieses Thema, deren Ergebnisse zum überwiegenden Teil durch Nachuntersuchungen bestätigt werden konnten und die mit dem klinischen Vergiftungsbild in gewissem Grade übereinstimmen. Allerdings sind die Dosen, die im Tierversuch zugeführt wurden, größer als die, denen Menschen am Arbeitsplatz ausgesetzt sind. Im Tierexperiment haben auf Ödembildung im Kopf- und Halsbereich Dubois und Vignon, Puppe, Matsumotu, Meissner hingewiesen. Tainter und Hanzlik haben dann den Versuch unternommen, die Ödementstehung zu erklären. Über die Hämiglobinbildung durch p-Ph. teilten Stahl und Jung quantitative Untersuchungen mit. Veränderungen im Blutbild wurden von Ferrero und Davis beschrieben. In den zahlreichen klinischen Arbeiten wird auf Schädigungen des Zentralnervensystems, insbesondere des Nervus opticus hingewiesen (Keschner und Rosen). Davison sah histologisch Veränderungen am Zentralnervensystem. Über Dermatoconjunctivitis bzw. Dermatoophthalmitis berichteten Greenbaum-Harmer, Bourbon, Jamieson und MacCally, Farmer und Loomis. Die Literatur über sonstige allergische Reaktionen, die durch die hier behandelten Substanzen hervorgerufen werden, ist von uns an anderer Stelle referiert worden (Massmann und Zschunke).

Tabelle 1

	Mol. Gewicht	Fp	Kp
TSS-Sulfat . .	262,33	183—184	
— Base	164,24		260—262
T 32-Sulfat . .	294,33	169—170	
— Base	196,24		
CD III 2/3 H_2SO_4	887,00	134—135	
— Base	271,38		
p-Ph.-Dichlorid	181,07		
— Base	108,14	140	267

Wir haben hier vornehmlich das TSS und das T 32 toxikologisch untersucht und vergleichsweise einige Versuche mit p-Ph. und CD III angestellt. Gemäß unserer industrietoxikologischen Fragestellung haben wir neben der Wirkung nach einmaliger Gabe die nach wiederholter studiert und Versuche über die Resorption und Exkretion der Substanzen vorgenommen. Die allergische Potenz wurde an der Haut des Kaninchenohres geprüft.

Chemische Eigenschaften. Die Sulfate der 4 Verbindungen und die freie Base des p-Ph. sind kristalline Substanzen von blaßvioletter Farbe, sie sind, mit Ausnahme des p-Ph., leicht wasserlöslich. Die übrigen freien Basen liegen als dunkle Flüssigkeiten vor, deren Öllöslichkeit gut und deren Wasserlöslichkeit gering ist. Wir haben die handelsüblichen Salze verwendet; sie wurden vor dem Gebrauch aus Methanol umkristallisiert. Die Schmelz- und Siedepunkte gehen aus Tabelle 1 hervor.

Analyse. Zur Bestimmung der 4 Substanzen im Harn benutzten wir die von uns für wäßrige Lösungen detailliert angegebene photometrische Methode (Massmann und Menge). Damit können noch etwa $1{,}0—2{,}0 \cdot 10^{-9}$ Mol nachgewiesen werden. Für die Harnanalyse ist eine besondere Arbeitsvorschrift erforderlich, die hier kurz angegeben werden soll. In einen Scheidetrichter von 75 ml Inhalt, dessen Schliffe entfettet sind, werden nacheinander 0,7—0,8 g KOH p. a. in rotulis und 1 ml einer frisch bereiteten wäßrigen 0,05%igen Hydrazinsulfatlösung gegeben. Sobald das KOH gelöst ist, wird 1 ml der zu analysierenden Harnprobe

einpipettiert und umgeschwenkt. Nach Zugabe von 25 ml Äther pro narcosi (chemisch reiner Äther ist ungeeignet) wird 20 min geschüttelt. Nach etwa 5 min Standzeit lassen sich beide Schichten gut trennen. Der Ätherextrakt wird auf dem Wasserbad bis etwa $^1/_2$ ml Rückstand eingedampft, dann werden dazu 1 ml der Hydrazinsulfatlösung und 2 ml Aqua dest. gegeben; im siedenden Wasserbad wird dann der restliche Äther abgetrieben. Nach Kühlung unter dem Wasserhahn werden 1 ml 6,15%ige HCl-Lösung, 1 ml Anilinlösung (1 Vol.-Teil Anilin + 2 Vol.-Teile HCl 1,19 + 7 Vol.-Teile Aqua dest.), 1 ml $FeCl_3$-Lösung (2 g $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ + 100 ml HCl 1,19 ad 1000 ml Aqua dest.) und 2 ml Pufferlösung (84,0 g Citronensäure + 102,0 NaOH ad 1000 ml Aqua dest.) hinzugefügt. Nun wird 1 Std im siedenden Wasserbad erhitzt. Es entwickelt sich ein violetter Safraninfarbstoff. Die noch heiße Lösung wird durch ein hartes Filter filtriert, gekühlt und das Filtrat auf 8 ml aufgefüllt. Die Extinktion ermittelten wir im Pulfrich-Stufenphotometer (Lampe HQE 40, Filter S 53), die absolute Extinktion einer Blindprobe muß von diesem Wert abgezogen werden, in jeder Analysenserie soll mindestens eine mitlaufen.

Wenn man bekannte Mengen der Substanzen Harnproben zusetzt, so gelingt es nicht, diese wieder vollständig zu extrahieren. Die Differenz ist aber bei allen 4 Substanzen konstant. Bei 40 derartigen Versuchen fanden wir 49 $\pm$ 2% der zugegebenen Menge wieder. Unterzieht man den Harn nicht exponierter Ratten der angegebenen Analyse, so findet man „Normalwerte", die umgerechnet 0,7 $\pm$ 0,3 γ p-Ph./ml vortäuschen können. Diese Extinktionen müssen von den gefundenen Werten subtrahiert werden. Die in Tabelle 5 angegebenen Zahlen für die ausgeschiedenen Mengen sind entsprechend umgerechnet.

Mit Ausnahme der später zu beschreibenden Sprayversuche applizierten wir den Tieren die schwefelsauren Salze (bei p-Ph. das salzsaure Salz) in wäßrigen Lösungen, die Konzentrationen betrugen beim TSS, T 32 und p-Ph. m/10, beim CD III m/50. Die Lösungen wurden alle 3 Tage frisch bereitet, beim CD III täglich. Sie behielten während dieser Zeit ihre Farbe bei und hatten noch die gleiche Giftigkeit wie anfangs. Beim längeren Aufbewahren dunkelten die Lösungen jedoch nach und waren dann weniger toxisch.

Toxicität nach einmaliger Gabe. Zu akuten Toxicitätsversuchen wurden Albinoratten von 140—180 g Gewicht und erwachsene Katzen verwendet. Die Applikation erfolgte jeweils nach 12stündiger Nahrungskarenz. Die LD_{50} berechneten wir nach KAERBER und verwendeten für jede Serie 7 Tiere, die Beobachtungszeit betrug 14 Tage. Im Todesfall erfolgte die Sektion und die histologische Untersuchung der Organe.

Ratten. Die Ergebnisse der akuten Toxicität für Ratten sind aus Tabelle 2 zu ersehen. Die Tiere starben im prämortalen Koma, andere äußere Zeichen einer Vergiftung waren nicht erkenntlich. Von 23 spontan nach p-Ph.-Gaben gestorbenen Ratten deckte die Sektion bei 21 einen Pleuraerguß von meist klarer bernsteingelber Farbe auf, der eine positive Eiweißreaktion ergab. Das Gehirn, die Lunge und Leber schienen hyperämisch, sonst waren makroskopisch keine krankhaften Befunde zu erkennen. Bei den mit den anderen Substanzen behandelten Tieren fiel auf, daß die Lungen und Lebern ebenfalls hyperämisch

Tabelle 2. *Akute Toxicität bei Ratten*

	TSS				T32		
	Dos. tol.	LD_{50}	LD_{100}	Tod nach	Dos. tol.	LD_{50}	LD_{100}
Subcutan	$1{,}4 \cdot 10^{-5}$ ($3{,}67 \cdot 10^{-3}$)	$2{,}0 \cdot 10^{-5}$ ($5{,}25 \cdot 10^{-3}$)	$2{,}4 \cdot 10^{-5}$ ($6{,}29 \cdot 10^{-3}$)		$1{,}0 \cdot 10^{-5}$ ($2{,}94 \cdot 10^{-3}$)	$1{,}7 \cdot 10^{-5}$ ($5{,}00 \cdot 10^{-3}$)	$2{,}0 \cdot 10^{-5}$ ($5{,}89 \cdot 10^{-3}$)
Intraperitoneal	$1{,}6 \cdot 10^{-5}$ ($4{,}20 \cdot 10^{-3}$)	$1{,}8 \cdot 10^{-5}$ ($4{,}72 \cdot 10^{-3}$)	$2{,}4 \cdot 10^{-5}$ ($6{,}29 \cdot 10^{-3}$)	24 Std bis 7 Tage	$0{,}1 \cdot 10^{-5}$ ($2{,}94 \cdot 10^{-4}$)	$0{,}8 \cdot 10^{-5}$ ($2{,}33 \cdot 10^{-3}$)	$2{,}4 \cdot 10^{-5}$ ($7{,}06 \cdot 10^{-3}$)
Peroral	$0{,}8 \cdot 10^{-4}$ ($2{,}10 \cdot 10^{-2}$)	$1{,}6 \cdot 10^{-4}$ ($4{,}20 \cdot 10^{-2}$)	$3{,}0 \cdot 10^{-4}$ ($7{,}87 \cdot 10^{-2}$)		$1{,}0 \cdot 10^{-5}$ ($2{,}94 \cdot 10^{-3}$)	$3{,}3 \cdot 10^{-5}$ ($9{,}75 \cdot 10^{-3}$)	$6{,}0 \cdot 10^{-5}$ ($17{,}7 \cdot 10^{-3}$)

waren; ein Pleuraerguß wurde nicht beobachtet. Bei den mit CD III behandelten Tieren waren außerdem noch die Gehirngefäße gestaut. Sonstige Sektionsbefunde konnten nicht erhoben werden.

Histologisch sahen wir am häufigsten bei allen 3 Stoffen eine Nierenschädigung. Ausnahmslos fanden sich amorphe Eiweißmassen in den Harnkanälchen, bei CD III-Tieren sah man auch vereinzelt Leukocyten. Die Harnkanälchenepithelien ließen eine trübe Schwellung erkennen. Bei den Präparaten der Lunge und der Leber fand sich — entsprechend unserer makroskopischen Beobachtung — häufig eine Hyperämie. Bei 4 Tieren (3 T 32 und 1 TSS) fielen herdförmige Nekrosen in der Leberläppchenperipherie auf.

Die makroskopisch festgestellte Hyperämie des Gehirns entsprach im histologischen Präparat einer Hyperämie der Piagefäße. Ödeme des Gehirns waren nur 2mal angedeutet (beim CD III) zu sehen. Die übrigen Organe, auch die Lungen der p-Ph.-Tiere, ließen keine pathologischen Veränderungen erkennen.

Katzen. Die tödlichen Dosen (m/10-Lösung/kg) für TSS-waren hier folgende (— überlebt, + gestorben): 0,5 ml —, 0,5 —; 0,75 —, 0,75 +; 0,88 —, 0,88 +; 1,0 +.

Bei T 32: 0,125 —, 0,125 +; 0,25 —, 0,25 +; 0,25 +; 0,5 +, 0,5 —, 0,5 +; 1,0 +, 1,0 +.

Die Tiere machten nach der Injektion einen matten, krankhaften Eindruck, ließen aber auch hier charakteristische Krankheitszeichen vermissen. Der Tod erfolgte im Koma. Die Eiweißlabilitätsreaktionen, die Herzstromkurve und das Blutbild wichen nicht von der Norm ab.

Pathologisch-anatomisch wurden keine nennenswerten Befunde erhoben. Die histologischen Schnitte ließen die Hauptveränderungen wiederum an den Nieren erkennen. Es fanden sich wieder Eiweißausscheidungen in den Harnkanälchen. Die übrigen Organe zeigten

in Mol. (g)/100 g Tiergewicht

	p-Phenylendiamin				CD III			
Tod nach	Dos. tol.	LD_{50}	LD_{100}	Tod nach	Dos. tol.	LD_{50}	LD_{100}	Tod nach
5 Std bis 8 Tage								
4 Std bis 12 Tg.	$2{,}5 \cdot 10^{-5}$ $(4{,}52 \cdot 10^{-3})$	$3{,}6 \cdot 10^{-5}$ $(6{,}52 \cdot 10^{-3})$	$4{,}5 \cdot 10^{-5}$ $(8{,}16 \cdot 10^{-3})$	bis zu 24 Std	$1{,}0 \cdot 10^{-6}$ $(4{,}19 \cdot 10^{-4})$	$5{,}3 \cdot 10^{-6}$ $(2{,}11 \cdot 10^{-3})$	$1{,}0 \cdot 10^{-5}$ $(4{,}19 \cdot 10^{-3})$	4—7 Tg.
24 Std bis 7 Tage								

— mit Ausnahme einer Hyperämie von Lunge und Leber — keine pathologischen Befunde.

Wirkungen nach wiederholten Gaben. Gruppen von 10 Ratten erhielten täglich die Substanzen peroral zugeführt. Über die Dosen und ihre Verträglichkeit gibt die Abb. 1 Auskunft. Am Anfang, in der Mitte

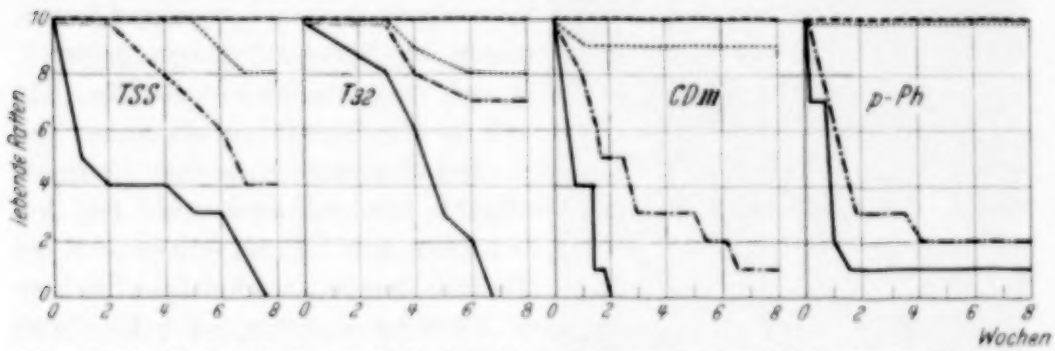


Abb. 1. Die Sterblichkeit von 10 Ratten bei täglicher peroraler Zufuhr der Substanzen. Die Tiere erhielten beim TSS, p-Ph. und CD III 0,16 ml/100 g, bei T 32 1,03 ml/100 g folgender Konzentrationen: — — — m/10, ····· m/5, —·—·— m/2,5, ——— m 1,25

und am Ende der Versuche wurden Differentialblutbilder angefertigt. Die am Ende der Versuche abgenommenen Blutbilder waren gegenüber denen, die am Anfang erhalten wurden, nicht verändert. Die Tiere haben wir wöchentlich gewogen. Die Gruppen mit den beiden höchsten Dosen blieben bei allen 4 Verbindungen im Gewicht gegenüber den beiden anderen Gruppen zurück. Am Ende des Versuchs wurden von jeder Gruppe 2 Tiere getötet. Die während des Versuchs gestorbenen und die danach getöteten Tiere wurden seziert und bei einem Teil von ihnen die Organe histologisch untersucht. Bei der Sektion sahen wir bei den spontan gestorbenen TSS- und T 32-Tieren häufig eine Hyperämie der Lebern und Lungen und gelegentlich mäßig ausgeprägte Lungenödeme. Sonst wurden weder bei den spontan gestorbenen noch bei den getöteten Tieren pathologische Befunde erhoben.

Bei den CD III-Tieren sahen wir bei den spontan gestorbenen ebenfalls Hyperämie von Leber und Lunge, aber häufiger ein Lungenödem als bei den beiden ersten Gruppen und oft einen Pleuraerguß. Dieser trat vor allem dann auf, wenn höhere Dosen längere Zeit verabreicht wurden. In einem Fall konnten wir jedoch schon nach einer Gabe von m/2,5 diesen Befund erheben. Die Flüssigkeitsansammlungen im Pleuraraum waren meist sehr ausgeprägt, wir haben bis 15 cm^3 gemessen. Die Flüssigkeiten selbst waren meist hellgelb und klar, einige Male jedoch milchig-trüb. Daneben haben wir bei den CD III-Tieren eine Hyperämie der Hirnhäute und oft ein dilatiertes Herz, dessen Myokard auffallend hell war, beobachten können. In der Wand beider Ventrikel lagen oft dunkle, linsengroße, sich nach außen vorwölbende Bezirke. Beim p-Ph. waren ebenfalls bei den spontan gestorbenen Tieren Leber und Lunge hämorrhagisch, gelegentlich sahen wir ein Lungenödem. Pleuraergüsse fanden wir nur in 3 Fällen, sie waren hier also seltener als beim CD III. Auch eine Hyperämie der Hirnhäute ließ sich hier nachweisen. Die Herzen erschienen makroskopisch normal.

Die *histologischen* Befunde der Tiere zeigten, entsprechend den makroskopischen Beobachtungen, Stauungszeichen in Lunge und Leber, die manchmal in zentralen Verfettungen der Leber zu erkennen waren. Die Hyperämie der Hirnhäute bezog sich vornehmlich auf die Pia. Ein meist streifenförmiges Ödem fand sich im Rindenbereich bei einem Teil der T 32-, CD III- und p-Ph.-Tiere. Bei den letzten beiden Gruppen waren die Ödeme des Gehirns häufiger. Man sah sie sowohl bei den spontan gestorbenen als auch bei den getöteten Tieren, jedoch nur bei höheren Gaben. Der auffälligste Befund waren myokarditische Veränderungen bei CD III-Tieren, aber manchmal auch bei p-Ph.- und T 32-Tieren. Bei den nach höheren CD III-Dosen spontan gestorbenen Tieren waren die Befunde besonders drastisch. Man konnte dann große körnige oder hyalin-schollig zerfallene Muskelbezirke erkennen, in die zum Teil jugendliches Granulationsgewebe eingewachsen war (ein ähnliches Bild, wie man es von der postdiphtherischen Myokarditis her kennt). Bei den 3 Substanzen, mit Ausnahme des TSS, ließen sich eine Hyperämie der Nieren und Eiweißausscheidung in die Harnkanälchen nachweisen.

Spray-Versuche. Da die hier behandelten Substanzen nur schwer in Dampfform überzuführen sind, haben wir weiterhin ihre wäßrigen Lösungen mit einer Farbspritzpistole versprüht und Katzen diesem Nebel ausgesetzt. Die Abb. 2 zeigt die Versuchsanordnung und gibt einen Eindruck von der Konzentration der Nebel. Diesen Versuch haben wir mit TSS und T 32 ausgeführt. Die versprühte Lösung ähnelte den technischen Entwicklern, sie bestand aus 75,0 g TSS oder T 32, 60,0 g K_2CO_3 ad 1000,0 Wasser. Es wurden für jede der 2 Verbindungen 3 Versuche mit je

einer Katze durchgeführt. Die Versuchszeit betrug 28 Tage bei einer Exposition von täglich 4 Std. Wir haben wöchentlich und 1 Woche nach Versuchsende Gewicht, EKG, Blutbild, Eiweißlabilitätsreaktion, Galaktoseausscheidung und Harnbestandteile kontrolliert. Eine Woche nach Versuchsende wurden die Tiere getötet, seziert und ihre Organe histologisch untersucht. Die Katzen, die naß aus dem Exsiccator kamen und mit Infrarotstrahlen getrocknet werden mußten, ließen weder in ihrem Verhalten, noch nach den oben angeführten Laborreaktionen irgendwelche pathologischen Erscheinungen erkennen. Auch die makroskopische und mikroskopische Untersuchung der Organe ergab bei allen Tieren — außer einer mäßigen Bronchitis — keinen Befund, der auf Einwirkung von TSS oder T 32 zurückzuführen gewesen wäre.

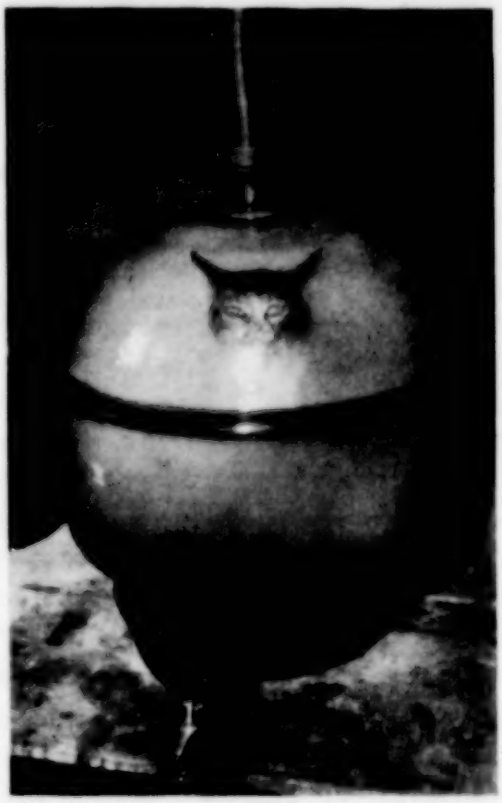


Abb. 2. Spray-Versuch mit einer Katze. Exsiccatorinhalt 50 Liter, Betriebsdruck der Farbspritzpistole 4 atü, verbrauchte Flüssigkeit in 4 Std 900—1500 ml

Wirkung auf die Haut. Die Hautwirkung wurde, wie früher angegeben (MASSMANN und ZSCHUNKE), am Kaninchenohr studiert. Wir benutzten für jeden Stoff 3 Kaninchen. Wir haben täglich etwa 0,1 g einer Salbe, die je 10% der freien Basen der Wirkstoffe in Adeps lanae enthielt, auf die Innenseite eines Ohres gebracht und das andere zur Kontrolle mit reiner Adeps lanae behandelt. Diese Versuche wurden bis zu 28 Tagen ausgeführt. Beim TSS und p-Ph. beobachteten wir nach etwa 17 Tagen an dem mit der Wirkstoffsalbe behandelten Ohr ekzemartige Hautveränderungen; das andere Ohr blieb unverändert. Beim T 32 und CD III ließen sich auch nach 28 Tagen keine Hautschädigungen feststellen.

Hautresorption. Zur Prüfung der möglichen Hautresorption wurden die Schwänze von Ratten 8 Std bei 39° in Lösungen gehängt, deren Zusammensetzung ebenfalls den technischen Entwicklern ähnelte. Über die unterschiedliche Hautresorption gibt Tabelle 3 Auskunft. Die Schwänze wurden als Zylinder aufgefaßt und danach die Oberfläche berechnet. In Tabelle 4 wird an Hand des TSS gezeigt, daß die K_2CO_3-Konzentration die Größe der Hautresorption beeinflußt.

Dieser resorptionsfördernde Effekt kommt hierbei offenbar dem Kaliumion zu, da Zusatz von Na_2CO_3 bei Einhaltung des gleichen p_H keinen Effekt hatte.

Tabelle 3. *Die Hautresorption von 0,22 molaren wäßrigen Lösungen.* K_2CO_3-Gehalt 3%. 8 Std bei 39° C, je Serie 5 Ratten

	Überlebt	Tot	Durchschnittliche Oberfläche der Schwänze cm^2	Durchschnittliches Gewicht der Tiere g
TSS	1	4	14,5	153
T 32	4	1	14,4	145
CD III	5	0	19,0	196
p-Ph.	5	0	14,5	165

Tabelle 4. *Der Einfluß der K_2CO_3-Konzentration auf die Hautresorption des TSS in wäßriger Lösung.* 8 Stunden bei 39° C, je Serie 6 Ratten

TSS %	K_2CO_3 %	Überlebt	Tot	Durchschnittliche Oberfläche der Schwänze cm^2	Durchschnittliches Gewicht der Tiere g
6	1	6	0	15,0	135
6	2	1	5	14,3	148
6	3	1	5	15,3	136
6	4	0	6	14,5	146

Ausscheidung. Die renale Exkretion der 4 Verbindungen wurde bei Ratten nach peroraler Zufuhr geprüft, um festzustellen, ob ein Expositionsbeweis durch Harnanalyse möglich ist. In der Tabelle 5 ist das Ergebnis unserer Untersuchungen zusammengefaßt. Es wurde die Harnportion jeweils bis zum angegebenen Zeitpunkt gesammelt, die Zahlen beziehen sich auf die absolute Ausscheidung ohne Berücksichtigung der Harnmenge.

Tabelle 5. *Die im Harn von Ratten wiedergefundene Menge der Substanzen in γ*

Zeit in Stunden nach peroraler Zufuhr	TSS: 0,1 ml m/5 Lösung = 5,2 mg/Ratte			T 32: 0,1 ml m/10 Lösung = 2,9 mg/Ratte			p-Ph.: 0,2 ml m/10 Lösung = 3,7 mg/Ratte			CD III: 0,1 ml m/5 Lösung = 8,4 mg/Ratte		
	R_1	R_2	R_3	R_1	R_2	R_3	R_1	R_2	R_3	R_1	R_2	R_3
3	84	65	85	16,5	16,7	17,4	17,0	9,0	0,2	1,9	44	24
6	110	178	77	3,4	1,1	1,7	1,9	6,5	23,1	1,0	16	0
24	90	42	154	0	0	0	0	0	0	165	340	113
48	64	25	47							0	0	0
72	0	0	0									
Gesamtausscheidung in Gewicht-%	6,6	5,9	6,9	0,69	0,61	0,66	0,50	0,42	0,62	2,2	4,8	1,6

Diskussion. Eine Intoxikation erfolgte bei allen 4 Aminen erst bei verhältnismäßig hohen Dosen. Auf Grund der autoptischen Befunde ist primär ein Kreislaufschaden anzunehmen, und zwar scheint der Herzmuskel direkt geschädigt zu werden. Bei den länger dauernden Versuchen mit CD III läßt sich eine solche Schädigung histologisch erkennen. Beim TSS, T 32, p-Ph. und bei den akuten Versuchen mit CD III dokumentiert sich der Herzschaden durch die Hyperämie und die gelegentlich auftretenden Ödeme der Lungen und die Stauungszeichen der Leber. Auffallend war dabei jedoch, daß bei den vergifteten Katzen (TSS und T 32) niemals eine pathologische Herzstromkurve beobachtet wurde. Vielleicht ist dies dadurch zu erklären, daß durch eine einmalige Dosis der Tod schnell herbeigeführt wird, ohne daß es zur Ausbildung von Nekrosen oder ähnlichem kommt.

Die Ödeme des Gehirns, die Pleuraergüsse und die Nierenschäden sind wahrscheinlich, wie auch Tainter und Hanzlik annehmen, durch erhöhte Permeabilität der Capillaren bedingt. Es ist anzunehmen, daß dieser Flüssigkeitsaustritt durch das versagende Herz verstärkt wird. Nacken- und Gesichtsödeme konnten wir nicht beobachten. Ob die Piahyperämie als Zeichen einer neurotoxischen Schädigung aufgefaßt werden darf, können wir nicht entscheiden. Andere encephalitische und neuritische Erscheinungen, die bei p-Ph.-Vergiftungen des Menschen mehrfach beschrieben wurden (Davison, Keschner und Rosen, Grünert), haben wir nicht gesehen. Eine Reduktion des roten Blutbildes, die Ferrero bei Kaninchen und Daves bei Hunden beschrieben hat, ließ sich bei unseren Tieren nicht beobachten.

Mit wenigen, wahrscheinlich durch die Tierart, Höhe der Dosen und Länge der Versuchszeit bedingten Ausnahmen entsprachen unsere Beobachtungen beim p-Ph. den bisher aus der Literatur bekannten Vergiftungsfällen und den früheren experimentellen Beobachtungen. Uns schienen aber — und das kommt bei anderen Autoren nicht so zum Ausdruck — die Kreislaufschädigungen im Vordergrund zu stehen. TSS, T 32 und CD III — und auf diese Substanzen kam es uns ja an — verhielten sich ähnlich wie das p-Ph. Bei der Bestimmung der akuten Toxicität scheint das CD III die wirksamste, p-Ph. die am wenigsten giftige Substanz zu sein. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse nach wiederholten Gaben glauben wir aber, daß das TSS weniger giftig ist als das p-Ph., z. B. wurde bei TSS niemals ein Pleuraexsudat beobachtet. T 32 und CD III waren bei diesen Versuchen die am schlechtesten verträglichen.

Bei der Untersuchung der allergischen Hautreaktion verhielten sich das p-Ph. und das TSS qualitativ und quantitativ ähnlich. Die Haut reagierte auf beide Stoffe mit einem Ekzem. Mit T 32 und CD III gelang es nicht, Dermatitiden an der Haut der Kaninchen zu erzeugen.

Diese quantitative Abstufung entspricht auch den Untersuchungen von Bent u. a. und unseren Erfahrungen aus der Praxis.

Ein kleiner Teil der peroral zugeführten Stoffe wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Ob im Betrieb Arbeiter soviel von den chemischen Verbindungen an einem Arbeitstag aufnehmen können, daß eine nachweisbare Harnausscheidung erfolgt und damit eine Exposition festgestellt werden kann, ist unwahrscheinlich, läßt sich aber ohne praktische Erprobung am Menschen nicht sicher aussagen. Am ehesten werden noch Untersuchungen nach TSS-Exposition Erfolg versprechen. Der größte Teil der aufgenommenen Substanzen wird wahrscheinlich oxydiert; die Oxydationsprodukte lassen sich mit unserer Nachweismethode nicht erfassen.

Die akute und subakute Toxicität ist, wie gesagt, bei allen 4 Stoffen verhältnismäßig niedrig, so daß eine Intoxikation der Farbfilmentwickler am Arbeitsplatz nur dann zu befürchten wäre, wenn die Luftkonzentrationen sehr hoch sind oder ein längerer Hautkontakt mit höher konzentrierten Lösungen erfolgt. Besonders deutlich kommt die geringe Gefährlichkeit bei den Spray-Versuchen zum Ausdruck, bei denen Katzen nach 28tägiger Versuchszeit weder klinisch noch autoptisch Anzeichen einer Vergiftung oder Angiftung erkennen ließen, obwohl dabei anzunehmen ist, daß eine Aufnahme sowohl peroral und perinhalationem als auch percutan erfolgte. Eines aber muß hier einschränkend gesagt werden, wir wissen nicht, ob nach jahrelanger Einwirkung sehr kleiner Mengen sich nicht doch Schäden manifestieren können. Wir denken dabei vor allem an Blasencarcinome, die nach Exposition durch verschiedene andere aromatische Amine aufgetreten sind. Dauerschäden sind mit Ausnahme von Allergien bei Ursolarbeitern allerdings unseres Wissens nach noch nicht bekanntgeworden. Um über die möglichen Schäden beim Farbfilmentwickeln Sicheres aussagen zu können, bedarf es arbeitshygienischer Betriebsuntersuchungen, damit die tatsächlich vorhandenen Konzentrationen festgestellt werden, denen die Arbeiter ausgesetzt sind.

Zusammenfassung

Es wird über das Ergebnis einer toxikologischen Untersuchung von 4-Amino-N-dialkylanilinen, die als Farbfilmentwickler gebräuchlich sind, berichtet. Ihre Wirkung haben wir mit dem p-Phenylendiamin verglichen. Die Stoffe sind erst in höheren, am Arbeitsplatz wahrscheinlich nicht vorkommenden Konzentrationen giftig. Sie schädigen vor allem das Herz und setzen die Capillarpermeabilität herab. Eine neurotoxische Wirkung konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Die allergischen Reaktionen haben wir an der Haut des Kaninchenohres überprüft. Weiterhin wird eine Methode angegeben, mit der Sub-

stanzen im Harn nachgewiesen werden können. Ratten scheiden aber nur einen kleinen Teil der zugeführten Dosis renal aus, der größte Teil wird wahrscheinlich im Organismus oxydiert.

Literatur

Bent, R. L., J. C. Dessloch, F. C. Duennebier, D. W. Fasett, D. B. Glass, T. H. James, W. R. Julian, W. R. Ruby, J. M. Snell, J. H. Sterner, J. R. Thirtle, P. W. Vittum and A. Weissenberger: Chemical and allergenic properties of P-Amino-N-dialkylanilines. J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3100 (1951). — Bourbon, O. P.: Severe eye symptoms due to dyeing the eyelashes. J. Amer. Med. Assoc. **1933**, 1959. — Davis, J. E.: Hemolytic anemia as a manifestation of paraphenylenediamine toxicity. J. of Pharmacol. **88**, 133 (1946). — Davison, Ch.: Paraphenylendiamine poisoning with changes in the central nervous system. Arch. of Neur. **49**, 254 (1943). — Dubois u. Vignon: Zit. nach Meissner (1). — Ferrero, S.: Ricerche ematologiche nell' intossicazione cronicas perimentale da parafenilendiamina. Rass. Med. industr. **8**, 404 (1938). — Greenbaum, S. S.: Dermatoconjunctivitis due to lash-lure on eyelash and eyebrow dye. J. Amer. Med. Assoc. **1933**, 363. — Harner, C. E.: Dermatoophthalmitis due to the eyelash dye lash-lure. J. Amer. Med. Assoc. **1933**, 1558. — Jamieson, R. G.: Eyelash dye (lash-lure) dermatitis with conjunctivitis. J. Amer. Med. Assoc. **1933**, 1960. — Keschner, M., and V. H. Rosen: Optic neuritis caused by a coal ter heir dye. Arch. of Ophthalm. **25**, 1018 (1941). — McCally, A. W., A. G. Farmer and E. C. Loomis: Corneal ulceration following use of lash-lure. J. Amer. Med. Assoc. **1933**, 1560. — Massmann, W., u. G. Menge: Eine quantitative mikroanalytische Bestimmungsmethode für p-Phenylendiamin und seine N,N-Dialkylderivate. Z. anal. Chem. **148**, 100 (1955). — Massmann, W., u. E. Zschunke: Allergische Hautreaktion nach Einwirkung von p-Amino-N-diäthylanilin, einem Farbfilmentwickler. Arch. f. Dermat. **197**, 496 (1954). — Matsumotu, H.: Über die Giftwirkung des Paraphenylendiamins. Diss. Würzburg 1901. — Meissner, R.: (1) Über Paraphenylendiamin. Arch. exper. Path. u. Pharmakol **84**, 181 (1919). — (2) Physiologische Versuche mit aromatischen Diaminen. Biochem. Z. **93**, 149 (1919). — Puppe, P.: Vjschr. gerichtl. Med. **12**, 116 (1896). — Rosanow, L. Ss.: Die hygienische Bewertung der Arbeitsbedingungen bei Farbfilmentwicklern, Hyg. u. Sanitätsw. (russ.) **1953**, 28. — Stahl, K. E., u. F. Jung: Über Blutgiftwirkung des Phenylendiamins. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **220**, 503 (1953). — Tainter, M. L., and P. J. Hanzlik: The Mechanism of edema production by paraphenylendiamine. J. of Pharmacol. **25**, 210 (1925).

Dr. W. Massmann, Berlin-Lichtenberg, Nöldnerstr. 42

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 340—356 (1956)

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Köln
(Direktor: Prof. Dr. med., Dr. h. c. H. W. Knipping)

Vergleichende Untersuchungen gebräuchlicher Herz-Kreislauf-Funktionsprüfungen im Hinblick auf die Beurteilung von Silikosekranken*, **

Von

W. Bolt, J. Kann, H. Valentin und H. Venrath, Köln

Mit 12 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Juli 1955)

Die Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Lungen sind mannigfaltig in ihren Erscheinungsformen und vielschichtig in ihren Schweregraden. Andererseits zeigen oft die verschiedensten Affektionen dieser Organe ähnliche Symptomenbilder. Entsprechend diesen Gegebenheiten sind *Diagnostik* und *funktionelle Beurteilung* in ihrer Problematik einem Polyeder vergleichbar. Jedes Untersuchungsverfahren gibt Aufschluß über eine oder einige Facetten. Es gibt weder eine allesumfassende diagnostische, noch eine solche funktionelle Methode. Keine ist und kann allein maßgebend sein. Alle modernen Diagnostikverfahren und die verschiedenen vorgeschlagenen Funktionsprüfungen ergänzen sich. Sie sind nur wertvoll auf der Basis einer ausführlichen Anamnese und der gründlichen ärztlichen Untersuchung. Die Kunst des Arztes besteht unter anderem in der geschickten Auswahl der individuell optimalen Untersuchungsmethoden und der richtigen Auswertung der gewonnenen Ergebnisse.

Unter Berücksichtigung dieser Sachlage verlangt die Alltagspraxis der Klinik immer dringlicher *eine quantitative Unterrichtung über die Herz-Kreislauf*-Leistungsreserven.

Zahlreiche Verfahren zur Austestung dieser Funktionsbreite sind in den letzten 50 Jahren vorgeschlagen worden. Eine Übersicht findet sich bei Knipping, Bolt, Valentin und Venrath. Die besonders aktuelle Problematik ergibt sich nicht nur aus der statistisch gesicherten Zunahme der Herz-Kreislauf-Krankheiten und der Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten, sondern auch durch die Fortschritte der Thorax- und Alterschirurgie und die wachsenden Bestrebungen zur Früherfassung und therapeutischen Steuerung der kardio-vasculären Arbeitsinsuffizienz (Brauer).

Bei der *Silikose*, welche die volkswirtschaftlich bedeutendste Berufserkrankung in Deutschland darstellt und aus diesem Grunde von großem

* Mit freundlicher Unterstützung und Mitteln des Bundesministeriums für Arbeit im Jahre 1954.

** Herrn Prof. Dr. F. Külbs zur Vollendung des 80. Lebensjahres.

klinischem und gutachtlichem Interesse ist, hat die quantitative Ermittlung der Leistungsreserven von Herz, Kreislauf und Atmung eine besondere Dringlichkeit erlangt. Diese Pneumonokoniose ist pathologisch-anatomisch, aber auch funktionell betrachtet, eine Krankheit der Lunge und führt sekundär zu einer Schädigung des rechten Herzens (Reichmann, Böhme, Parrisius, Zorn, Bolt, Worth u. a.).

Jede *respiratorische oder pulmonale Insuffizienz*, sei sie nun ventilatorisch-mechanisch oder physiko-chemisch bedingt, ist durch eine *Gasstoffwechselstörung* charakterisiert (Knipping).

Die *Herzschwäche* zeichnet sich durch folgende 3 Kriterien aus:

1. Zunahme des enddiastolischen, intraventrikulären Druckes bei gleicher Volumenleistung.
2. Vergrößerung der Restblutmenge im Ventrikel.
3. Steigerung der Diskrepanz zwischen dem Stoffwechsel des Herzens und der Leistung bei erhöhten Anforderungen, d. h. Verschlechterung des Wirkungsgrades (Bing, Cournand).

Ob eine Rechts-, Links- oder Doppelinsuffizienz vorliegt, immer führt sie zu *Gasstoffwechselstörungen*, einmal in der Peripherie, andererseits in der Lunge.

Aus diesem Grunde hat der Gedanke, aus der Beobachtung des Gasstoffwechsels Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit des kardio-pulmonalen Systems zu ziehen, in der Klinik, der Arbeits- und Sportmedizin erhebliche Bedeutung erlangt.

Zur summarischen Orientierung über die vorhandenen Leistungsreserven von Atmung und Kreislauf sind in der Praxis und Klinik einfache Tests ohne besonderen apparativen Aufwand gebräuchlich, z. B. Treppensteigen und Kniebeugen. Das Verhalten von Puls, Blutdruck und Atmung in Ruhe und nach Belastung, sowie der allgemeine Eindruck des Patienten während und nach der körperlichen Arbeit können dabei einen empirischen Überblick über die funktionelle Situation geben. Für eine quantitative Leistungsbeurteilung sind diese einfachen Tests leider oft nicht ausreichend, namentlich wenn Leistungsminderungen bestehen.

Nach der Inkraftsetzung der fünften Berufskrankheitenverordnung am 1. 8. 1952 wird die Gewährung einer Entschädigung bei Silikose gemäß Ziffer 27a von dem Nachweis einer pulmonalen oder kardialen Funktionseinschränkung abhängig gemacht. Hierbei muß selbstverständlich der ursächliche Zusammenhang mit der Silikose gegeben sein. Damit sind die diagnostischen und funktionellen Untersuchungsmethoden gekoppelt worden. Ihre Ergebnisse müssen gemeinsam bei der Begutachtung berücksichtigt werden (Bauer).

Im allgemeinen erfolgt die quantitative Austestung der Funktionsbreite des Systems Atmung-Herz-Kreislauf mit *Arbeitsbelastungen der verschiedensten Form und Schwere*. Ein Vergleich zwischen den einzelnen angewandten Verfahren ist oft nur bedingt möglich, da sich *die Berechnung des Schweregrades der Arbeit und die Berücksichtigung des Wirkungsgrades* im Einzelfall schwierig gestalten kann. Zusätzlich spielen bei dem jeweiligen Probanden *die Konstitution, der Trainingsgrad und das Alter* eine Rolle. Wir haben an anderer Stelle aufgezeigt, in welchem Umfang diese Faktoren berücksichtigt werden müssen und welche Methoden hierfür brauchbar sind. Trotzdem kann die Beurteilung der Vita

maxima-Größen kompliziert sein, denn die Einschränkungen, welche durch *die physiologische Alterung, einen vorzeitigen Verschleiß* oder *eine echte pathologische Affektion* bedingt sind, können fließend sein.

Aus dieser Vielfalt der zu beobachtenden Faktoren soll in dieser Mitteilung *der Schweregrad der einzelnen vorgeschlagenen Arbeitsformen* ausführlicher behandelt werden. Hierbei interessierte uns weniger eine komplizierte Berechnung der physikalischen Arbeitsgröße als *die Feststellung der Stoffwechselgröße*, welche von Normalpersonen bei der Ausführung dieser Funktionsprüfungen erreicht wurde. Im einzelnen wurden folgende Belastungsformen ausführlicher untersucht: Kniebeugen; Stufentest nach Hugh-Jones (James-Box); Besteigen der Master-Two-Step-Treppe; Übung an der Harvard-Step-up-Kiste; Belastungen am Fahrradergometer und am Drehkurbelergometer.

Methodik und Untersuchungsgut

Bei allen Arbeitsbelastungen wurde der Proband mit einer Vollblick-Gesichtsmaske aus Plexiglas ohne Sicht- und Bewegungsbehinderung an den *Ergospirographen nach* Knipping angeschlossen. Einzelheiten der Apparatur: s. bei Knipping, Bolt, Valentin und Venrath.

Wir bestimmten zunächst in Ruhe die Sauerstoffaufnahme und das Atemminutenvolumen (AMV) und anschließend diese beiden Größen während der jeweiligen Arbeitsbelastung über mindestens 4 min. Nach Donald und Mitarbeitern sowie eigenen experimentellen Erfahrungen reichen 2—3 min einer Arbeitsbelastung aus, um das steady state, also die äquivalente Umstellung von Atmung, Herz und Kreislauf fast vollständig zu erreichen. Sofort nach Arbeitsende wurde die Pulsfrequenz ermittelt.

Zu den einfachen Arbeitsbelastungen ohne wesentlichen apparativen Aufwand (Two-Step-Test nach Master, Stufentest nach Hugh-Jones, Harvard-Step-up-Test) wurden je 20 gesunde Personen herangezogen. Das Alter schwankte zwischen 15 und 45 Jahren und betrug im Mittel rund 30 Jahre. Über Belastungen mit Kniebeugen, am Fahrradergometer und am Drehkurbelergometer lagen aus unserem Arbeitskreis schon größere Gruppenergebnisse bei Normalpersonen der gleichen Altersklassen vor.

Aus den Spirogrammen wurden folgende Größen entnommen: Die Sauerstoffaufnahme und das Atemminutenvolumen in Ruhe, die Sauerstoffaufnahme und das AMV in der 4. min nach Beginn der Arbeitsbelastung, die Gesamtsauerstoffaufnahme während der ersten 4 min der Übung. Aus diesen Größen berechneten wir das Atemäquivalent nach folgender Formel:

$$\text{Atemäquivalent} = \frac{\text{AMV in Liter/min} \times 100}{\text{O}_2\text{-Verbrauch in cm}^3\text{/min}}.$$

Der Ausnutzungskoeffizient für Sauerstoff wurde wie folgt ermittelt:

$$\text{Ausnutzungskoeffizient für O}_2 = \frac{\text{O}_2\text{-Verbrauch in cm}^3\text{/min}}{\text{AMV in Liter/min}}.$$

Die gesamten ermittelten und errechneten Werte wurden in Tabellen und Diagrammen zusammengefaßt. Hiernach wurden die Ventilationswerte auf 37° und 760 mm Hg (B T P S) unter Verwendung der Comroe-Tabelle umgerechnet. Die Sauerstoffaufnahme reduzierten wir mit Hilfe der Reduktionstafeln nach Knipping auf 0° und 760 mm Hg (S T P D).

Von den besonders interessierenden Größen errechneten wir den arithmetischen Mittelwert und bestimmten nach dem Vorschlag von KOLLER a) die mittlere Abweichung (σ) als Maß der Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert; b) den mittleren Fehler des Mittelwertes (σ_M); c) den dreifachen Wert des mittleren Fehlers des Mittelwertes ($3\sigma_M$).

Auf die Berechnung weiterer Größen, wie z. B. den Wirkungsgrad, den Herzminutenvolumen-Äquivalentwert u. a. wurde verzichtet, da dies den Rahmen der gestellten Aufgabe sprengen würde.

Bei folgenden Methoden der Arbeitsbelastung wurde von uns die Stoffwechselgröße bestimmt:

1. Kniebeugen. Die Kniebeugen wurden in der üblichen Art wie bei der klassischen Herzfunktionsprüfung in der Klinik 20mal innerhalb von 60 sec durchgeführt.

2. Master-Two-Step-Test. Beim Two-Step-Test nach MASTER muß der Patient innerhalb von 90 sec auf einer Zwei-Stufen-Treppe wiederholt hinauf- und hinuntersteigen (siehe Abb. 1). Jede Stufe hat eine Höhe von 23 cm. Die Anzahl der Besteigungen variiert nach Geschlecht, Alter und Gewicht der Probanden und ist von MASTER tabellarisch festgelegt. Zur genauen Einhaltung des jeweiligen Tempos wurde hierbei ein Metronom verwandt. Um eine exakte Erfassung der Stoffwechselgröße zu erreichen dehnten wir den Original-Test auf 4 min aus.

3. Stufen-Test nach HUGH-JONES (*James-Box*). Hierbei hat der Proband einen Kasten in 4 Zeiten hinauf- und herunterzusteigen. Um bei den einzelnen Prüflingen mit verschiedenem Körpergewicht die gleiche Belastung zu erzielen, ist die Originalstufe in der Höhe verstellbar. Ein Höhergewichtiger soll auf einem

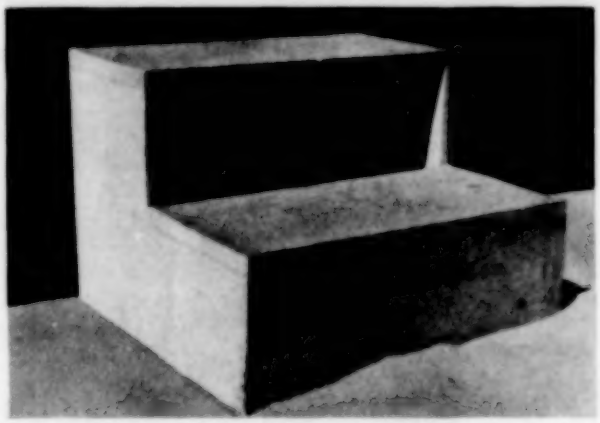


Abb. 1. Two-Step-Treppe nach MASTER

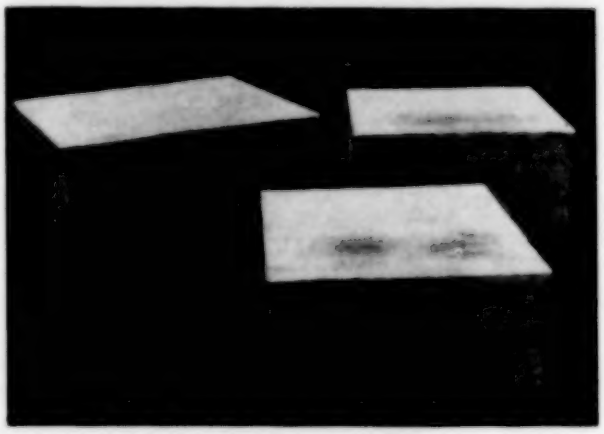


Abb. 2. Drei verschieden hohe Kästen zur Durchführung des Stufen-Tests nach HUGH-JONES (James-Box)

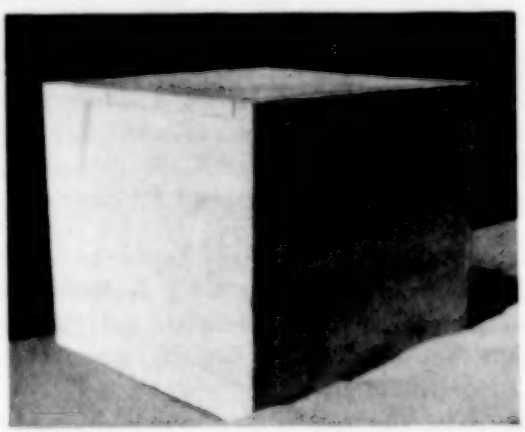


Abb. 3. Harvard-Step-up-Kasten

niedrigeren Kasten ungefähr gleich hoch belastet werden wie ein leichter Proband auf der höheren Stufe. Entsprechend benutzen Personen über 70 kg einen Kasten von 20 cm Höhe, Probanden mit einem Körpergewicht zwischen 70 und 55 kg einen 25 cm hohen Kasten und solche unter 55 kg eine Stufe von 30 cm (Abb. 2).

Die Schrittzahl ist einheitlich vorgeschrieben. Während der ganzen Untersuchung schlägt ein Metronom mit Tempo 80/min. Ein Schlag bedeutet einen

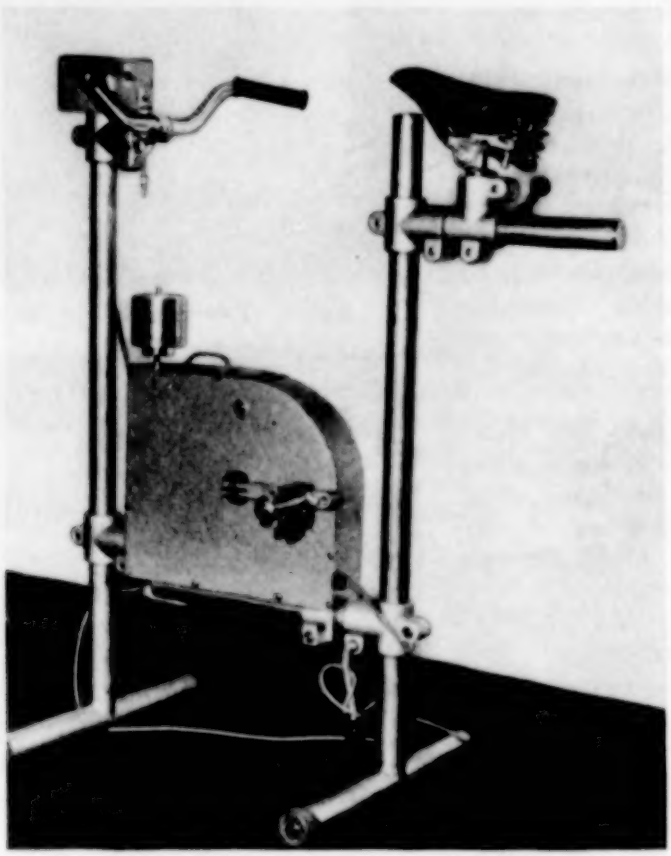


Abb. 4. Fahrradergometer nach Karnell

Schritt der 4 Zeiteinheiten einer Kastenbesteigung. Aus Fußschlußstellung setzt man den linken Fuß auf den Kasten (1. Schritt), zieht den rechten Fuß nach (2. Schritt), steigt zuerst mit dem linken Fuß (3. Schritt) und dann mit dem rechten Fuß (4. Schritt) wieder herab. Auch diese Belastung wurde über einen Zeitraum von 4 min, also mit insgesamt 80 Stufenbesteigungen, durchgeführt.

4. Harvard-Step-up-Test. Hierbei ließen wir die Prüflinge einen 51 cm hohen Kasten 30 Auf- und Abstiege je Minute über einen Zeitraum von 4 min ausführen. Ein Schritt ist ebenso wie beim Stufentest nach Hugh-Jones eine Phase des in 4 Zeiten erfolgenden Besteigens und Hinuntergehens. Ein entsprechend eingestelltes Metronom sorgte für rhythmusgerechte Ausführung (Abb. 3).

5. Belastung am Fahrradergometer. Die Tretkurbelarbeit wurde auf einem Fahrradergometer nach Karnell (s. Abb. 4) ausgeführt. Im Prinzip unterscheidet es sich nicht von den Fahrradergometern nach E. A. Müller, Lanooy oder Fleisch. Wir schrieben 40 Umdrehungen je Minute in den Belastungsstufen von 30, 60, 90, 120 und 150 Watt einheitlich vor.

6. Belastung am Drehkurbelergometer. Die Drehkurbelarbeit erfolgte am Drehkurbelergometer nach KNIPPING. Die Bremsung geschieht nach dem Wirbelstromprinzip. Das Gerät ist mit einer großen Schwungmasse ausgestattet und jederzeit nachzueichen. Auch bei dieser Belastungsform wurden 40 Umdrehungen je Minute verlangt und die Stufen 30, 60, 90, 120 und 150 Watt ausgetestet (Abb. 5).

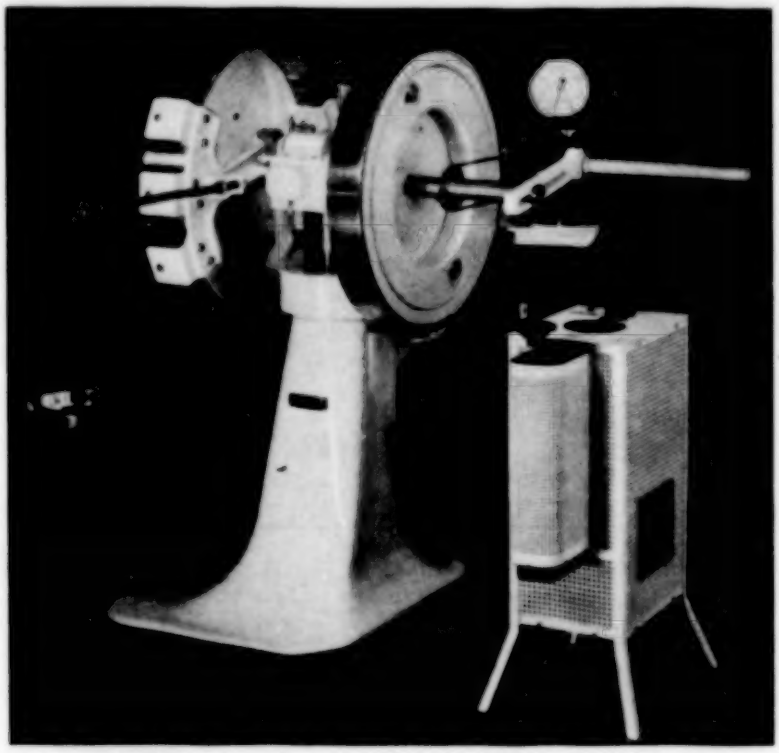


Abb. 5. Drehkurbelergometer nach KNIPPING (Wirbelstromprinzip)

Ergebnisse

In den Tabellen 1 a und b haben wir unsere Ergebnisse mit dem *Two-Step-Test nach* MASTER bei 20 Normalpersonen aufgeführt. Die Tabellen 2 a und b enthalten die ermittelten Werte mit dem *Stufentest nach* HUGH-JONES (James-Box) bei einer zahlenmäßig gleichen Personengruppe. Entsprechend umfassen die Tabellen 3 a und b die Stoffwechselgröße und die Arbeitsatmung beim *Harvard-Step-up-Test* (s. Abb. 6 bis 8). Auch die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils errechnet worden. Diese 3 Funktionsprüfungen mit Arbeitsbelastungen, welche in jeder Praxis und Klinik mit einfachen Mitteln und ohne großen Zeitaufwand erstellbar sind, werden sinngemäß durch den Test mit *Kniebeugen* ergänzt. Hierüber liegt ein größeres Erfahrungsgut vor. Der Mittelwert liegt bei 1600 cm^3 Sauerstoffaufnahme je Minute und einer Arbeitsatmung von 42 Liter.

Ergänzend zu diesen Funktionsprüfungen mit einfachen Arbeitsbelastungen haben wir Untersuchungen an den beiden heute in vielen

Kliniken gebräuchlichen Ergometertypen durchgeführt. Die Abb. 9 enthält die Ergebnisse bei Arbeit auf dem *Fahrradergometer* in den Belastungsstufen von 30, 60, 90, 120 und 150 Watt. Die entsprechenden

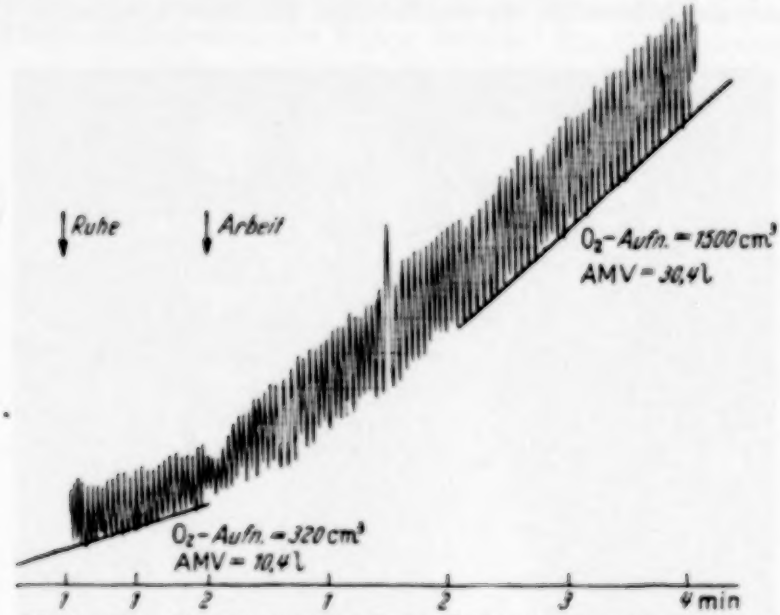


Abb. 6. Master-Two-Step-Test (Spirogramm: W. H.). O_2-Aufnahme = 1500 cm³, Atemminutenvolumen = 30,4 Liter

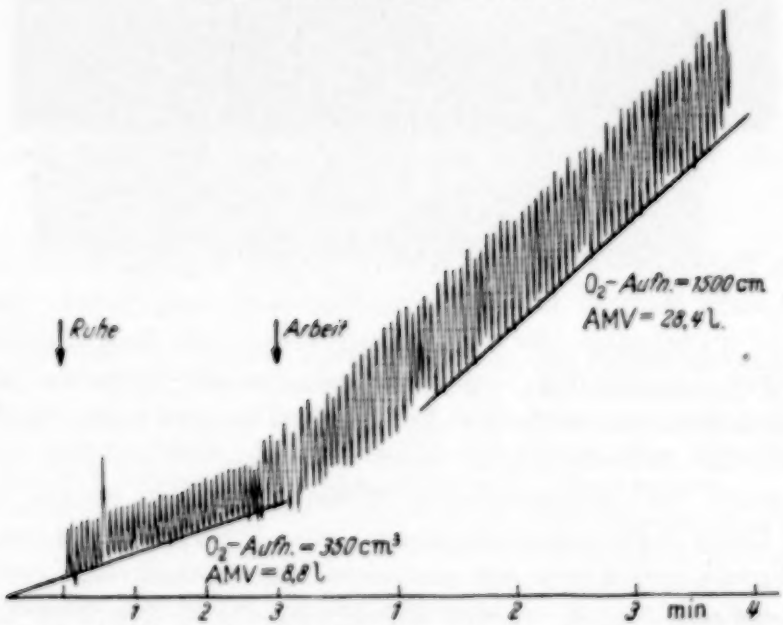


Abb. 7. Ein-Stufen-Methode nach Hugh-Jones (James-Box). (Spirogramm: W. H.) O_2-Aufnahme = 1500 cm³, Atemminutenvolumen = 28,4 Liter

Werte am *Drehkurbelergometer* sind in der Abb. 10 aufgeführt. Über diese beiden Belastungsformen liegt jetzt in unserem Arbeitskreis ein größeres Erfahrungsgut vor, so daß im Interesse der Kürze auf die Wiedergabe von Einzelwerten verzichtet wurde.

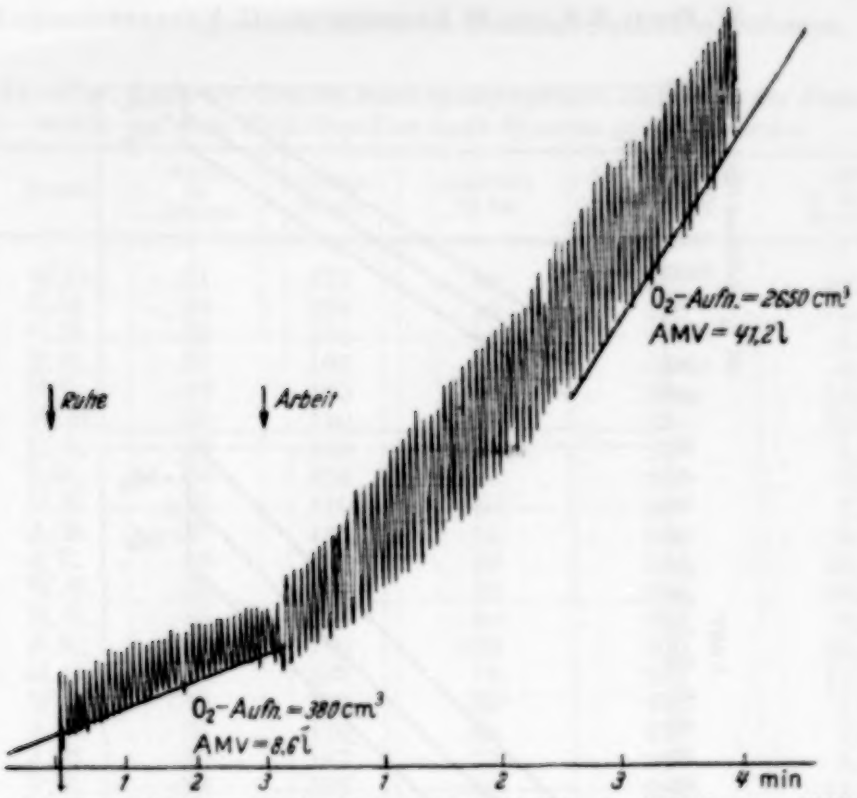


Abb. 8. Harvard-Step-up-Test. (Spirogramm W. H.). O_2-Aufnahme = 2650 cm³, Atemminutenvolumen = 41,2 Liter

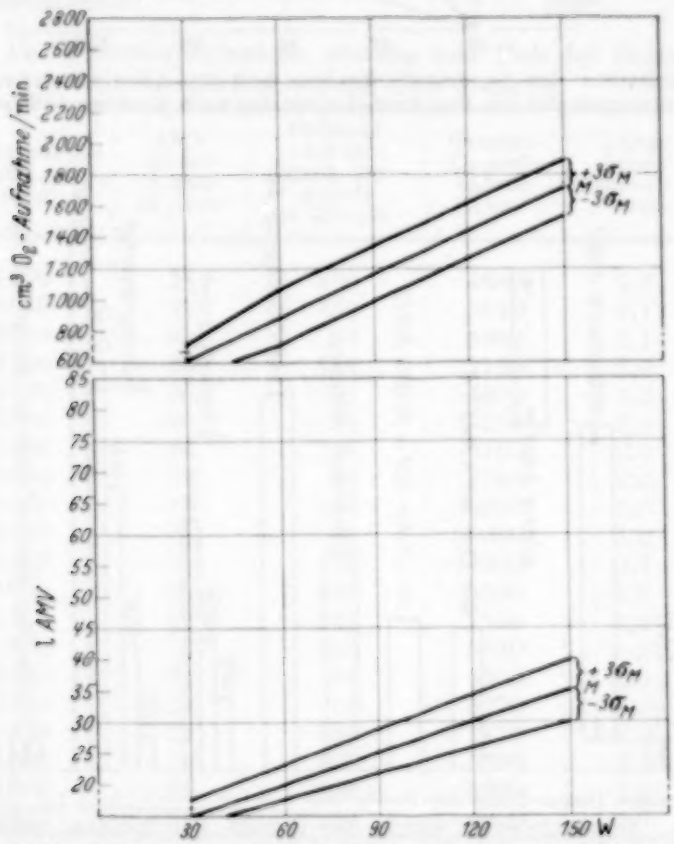


Abb. 9. Normalwerte der Sauerstoffaufnahme und des Atemminutenvolumens in ansteigenden Belastungstufen am Fahradergometer nach KARNELL

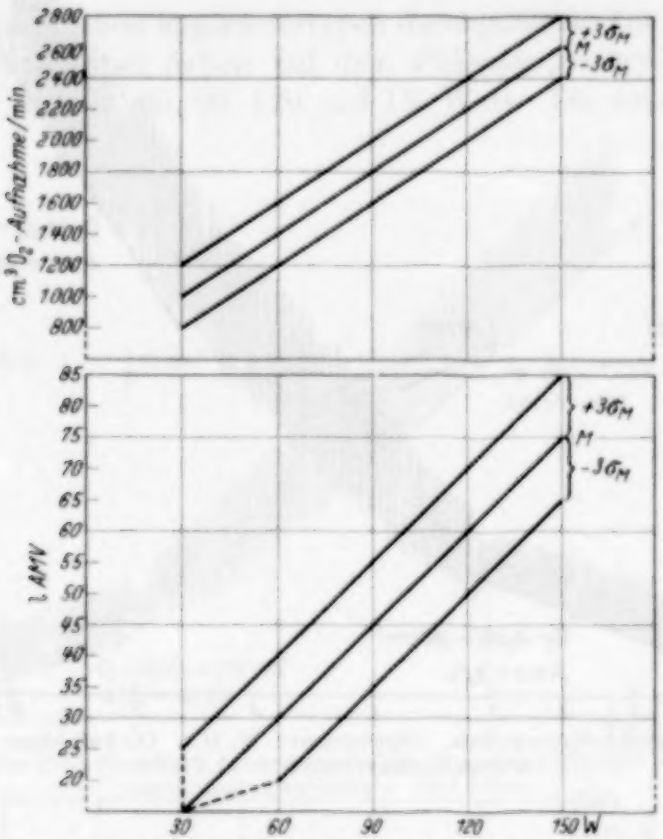


Abb. 10. Normalwerte der Sauerstoffaufnahme und des Atemminutenvolumens in ansteigenden Belastungsstufen am Drehkurbelergometer nach Knipping (Wirbelstromprinzip)

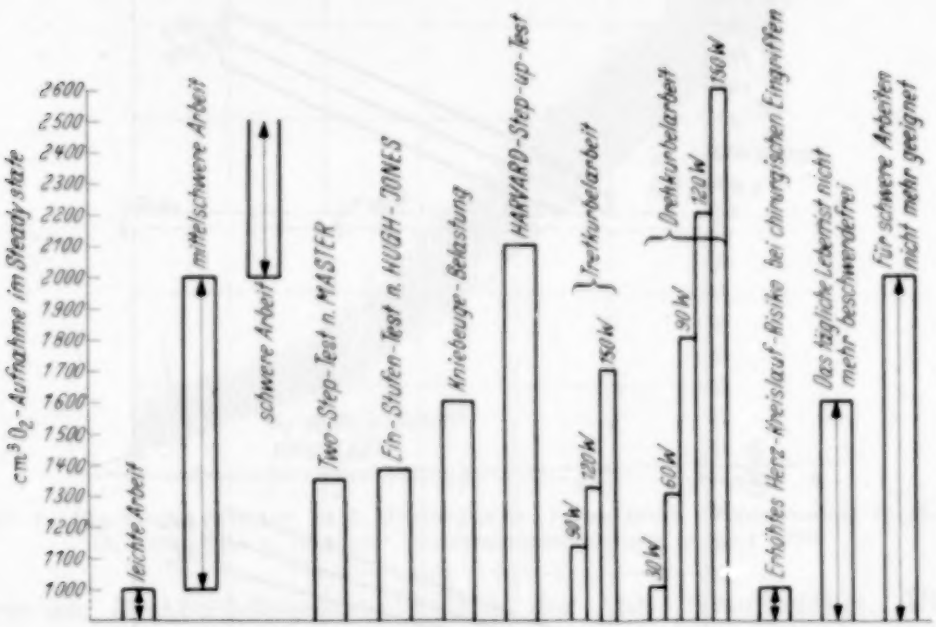


Abb. 11. Graphische Darstellung der Größe der Sauerstoffaufnahme bei den verschiedenen Belastungsarten. Vergleichsweise wurde der Bereich der leichten, mittelschweren und schweren Arbeit eingetragen. Die praktischen Folgen einer reduzierten maximalen Sauerstoffaufnahme gehen aus den drei letzten Säulen hervor

Tabelle 1a. *Alter, Größe und Gewicht, sowie spirographische Ruhewerte der Probanden, welche mit dem Two-Step-Test nach* Master *geprüft wurden*

Nr.	Name	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	O_2-Aufnahme in Ruhe in cm^3	AMV in Ruhe in Liter
1	W.O.	21	172	60	280	10,8
2	L.M.	39	168	60	260	5,5
3	O.M.	23	178	88	280	9,2
4	F.R.	37	165	58	220	8,1
5	F.L.	42	165	60	280	12,2
6	W.H.	30	180	78	320	10,8
7	L.A.	23	169	67	230	5,8
8	I.H.	25	158	44	280	7,6
9	U.K.	27	170	60	200	6,3
10	A.B.	27	182	74	320	9,4
11	J.B.	16	181	69	200	10,1
12	W.S.	32	169	75	300	16,9
13	H.G.	15	175	60	200	8,9
14	J.K.	29	190	100	300	10,9
15	G.G.	24	188	74	260	11,2
16	W.F.	45	180	82	290	7,9
17	A.J.	24	170	60	220	7,8
18	J.B.	30	167	73	200	9,5
19	P.E.	36	191	87	280	14,9
20	M.S.	34	172	68	280	11,1
Arithmetische Mittelwerte:					260	9,6

Tabelle 1b. *Sauerstoffaufnahme, Atmung und Puls bei Belastung mit dem Two-Step-Test nach* Master

Nr.	O_2-Aufnahme in der 4. min in cm^3	AMV in der 4. min in Liter	Pulszahl sofort nach der Arbeit je Minute	Gesamt-O_2-Aufnahme in cm^3	Atemäquivalentwert	Ausnutzungskoeffizient
1	1270	28	100	4680	2,2	46,2
2	1030	22	132	3640	2,1	46,8
3	1520	32	80	4660	2,1	47,7
4	1120	23	128	3780	2,0	49,4
5	1170	26	104	4600	2,2	44,8
6	1500	30	120	5250	2,3	49,4
7	1300	26	120	5100	2,3	49,3
8	1050	27	88	3740	2,6	38,3
9	1160	18	104	4200	1,6	61,6
10	1550	25	88	5000	1,6	63,0
11	1280	27	96	4930	2,1	47,0
12	1680	29	148	5530	1,7	58,4
13	1250	27	140	4350	2,2	46,3
14	1820	32	112	5800	1,8	56,4
15	1280	31	84	4950	2,4	41,3
16	1440	26	78	5270	1,8	54,5
17	1330	29	120	2470	2,2	45,8
18	1300	28	100	5660	2,2	46,3
19	1600	35	100	5200	2,2	45,7
20	1400	24	120	4900	1,7	58,8
AM[1]:	1350	27	108	4690	2,1	49,5

[1] AM = Arithmetische Mittelwerte.

Tabelle 2a. *Alter, Größe und Gewicht sowie spirographische Ruhewerte der Probanden, welche mit dem Stufentest nach* Hugh-Jones *(James-Box) geprüft wurden*

Nr.	Name	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	O_2-Aufnahme in Ruhe in cm³	AMV in Ruhe in Liter
1	G.S.	16	169	50	250	5,6
2	A.B.	27	182	74	280	7,9
3	F.B.	28	178	71	380	13,1
4	W.H.	30	180	78	350	8,8
5	M.K.	20	180	70	230	8,9
6	F.M.	37	177	71	380	6,9
7	J.A.	26	169	58	240	7,2
8	H.B.	23	167	55	280	6,7
9	J.B.	30	167	73	300	8,1
10	M.S.	25	165	70	330	9,1
11	R.V.	24	165	61	370	6,2
12	H.O.	27	167	65	340	13,6
13	F.P.	16	164	55	300	8,0
14	J.K.	29	190	100	380	15,9
15	F.M.	20	178	72	280	10,9
16	U.K.	27	170	60	380	6,3
17	H.B.	15	180	72	360	8,7
18	A.R.	22	167	55	250	8,4
19	R.H.	20	170	68	310	8,5
20	W.B.	20	173	75	390	9,7
Arithmetische Mittelwerte:					330	8,9

Tabelle 2b. *Sauerstoffaufnahme, Atmung und Puls bei Belastung mit dem Stufentest nach* Hugh-Jones *(James-Box)*

Nr.	O_2-Aufnahme in der 4. min in cm³	AMV in der 4. min in Liter	Pulszahl sofort nach der Arbeit je Minute	Gesamt-O_2-Aufnahme in cm³	Atem-äquivalent-wert	Ausnutzungs-koeffizient
1	1200	29	132	4160	2,5	40,7
2	1330	21	92	4950	1,6	63,6
3	1330	31	88	4540	2,3	35,0
4	1500	26	100	5450	1,8	56,8
5	1600	25	136	6300	1,6	64,0
6	1780	31	140	5400	1,8	64,4
7	1300	28	88	4540	2,1	47,2
8	1190	29	140	4360	2,5	40,5
9	1300	35	108	4500	2,7	37,2
10	1280	34	128	4260	2,6	37,8
11	1190	35	108	4570	2,9	34,4
12	1380	41	108	4700	2,9	34,1
13	1150	31	152	3900	2,7	36,8
14	1800	45	118	6020	2,5	40,0
15	1400	52	112	4430	3,7	27,1
16	1220	30	126	4250	2,5	45,3
17	1400	31	148	4600	2,2	44,7
18	1300	31	156	4240	2,4	47,6
19	1370	28	120	5220	2,6	48,6
20	1530	24	112	6000	1,6	62,7
A M:	1380	32	121	4820	2,4	45,4

Tabelle 3a. *Alter, Größe und Gewicht, sowie spirographische Ruhewerte der Probanden, welche mit dem Harvard-Step-up-Test geprüft wurden*

Nr.	Name	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	O_2-Aufnahme in Ruhe in cm^3	AMV in Ruhe in Liter
1	F.S.	32	169	75	310	17,0
2	P.J.	24	170	60	320	10,6
3	J.K.	29	190	100	280	11,2
4	J.B.	30	167	73	260	9,5
5	O.M.	23	178	88	260	7,7
6	A.B.	27	182	74	240	8,7
7	G.G.	24	188	74	280	9,9
8	W.H.	30	180	78	380	8,6
9	F.L.	42	165	60	300	7,2
10	U.K.	27	170	60	250	6,0
11	H.V.	35	180	88	360	8,7
12	R.L.	26	182	70	360	7,6
13	R.V.	25	165	60	260	5,7
14	G.K.	43	163	67	290	10,4
15	M.R.	24	163	62	340	9,5
16	B.J.	19	168	58	320	10,4
17	E.F.	42	163	66	330	12,5
18	A.K.	27	188	80	370	7,5
19	J.W.	30	175	70	260	7,9
20	H.S.	29	174	71	380	8,5
Arithmetische Mittelwerte:					310	9,5

Tabelle 3b. *Sauerstoffaufnahme, Atmung und Puls bei Belastung mit dem Harvard-Step-up-Test*

Nr.	O_2-Aufnahme in der 4. min in cm^3	AMV in der 4. min in Liter	Pulszahl sofort nach der Arbeit je Minute	Gesamt-O_2-Aufnahme in cm^3	Atemäquivalentwert	Ausnutzungskoeffizient
1	2090	73	180	7060	3,5	28,7
2	2500	65	140	7880	2,6	38,5
3	2510	86	168	8030	3,4	29,3
4	1850	52	160	6310	2,8	35,9
5	2140	56	152	7600	2,6	38,0
6	1680	41	124	5470	2,4	41,0
7	1820	56	164	6030	3,1	32,4
8	2650	41	132	7500	1,6	64,3
9	1620	47	144	7000	2,9	34,8
10	1730	39	148	5520	2,3	44,3
11	2340	61	132	8190	2,6	38,5
12	2180	46	120	7100	2,1	47,2
13	1900	72	140	7300	3,8	26,5
14	2550	69	136	8200	2,7	37,1
15	1700	57	172	6400	3,4	29,6
16	1830	53	160	6300	2,9	34,9
17	2200	54	148	7900	2,5	40,7
18	2400	53	160	7600	2,2	45,1
19	2460	56	136	7500	2,3	43,3
20	1840	51	156	6300	2,8	36,0
A M:	2100	56	149	7060	2,8	38,5

In der Tabelle 4a und b haben wir die gesamten von uns erzielten arithmetischen Mittelwerte sowie den jeweiligen statistisch gesicherten Streubereich aufgeführt. In den Einzelpositionen unterscheiden sich diese Werte nicht wesentlich von den bisher in der Literatur veröffentlichten Zahlen. Es sei hier auf Karrasch und Schmidt, Wahlund, Rossier und Bühlmann u. v. a. aus der neueren Zeit verwiesen. Die Abb. 11 zeigt eine graphische Darstellung unserer Ergebnisse. Hierbei findet sich, daß von den einfachen Arbeitsbelastungen der Two-Step-Test nach Master für den Normalprobanden den geringsten Schweregrad aufweist. Der Einstufentest nach Hugh-Jones (James-Box-Test) liegt mit der erzielten Stoffwechselgröße nur minimal höher. Es folgt dann die Kniebeuge-Belastung mit 1600 cm³ je Minute und der Harvard-Step-up-Test mit 2100 cm³. Sowohl die Tretkurbelarbeit als auch die Drehkurbelarbeit lassen sich über diesen ganzen Schwerebereich variieren. Dabei zeigt letztere in der gleichen Wattstufe eine größere Sauerstoffaufnahme als die Tretkurbelarbeit.

Tabelle 4a. *Die arithmetischen Mittelwerte und ihre statistisch gesicherte Streubreite der Stoffwechselgröße und der Arbeitsatmungbei den verschiedenen einfachen Belastungsprüfungen und den Tests mit einem Ergometer*

Arbeitsform	Sauerstoffaufnahme in der 4. min. in cm³	Arbeitsatmung in der 4. min. in Liter
20 Kniebeugen je Minute	1600 ± 250	42 ± 6,6
Two-Step-Test nach Master	1350 ± 160	27 ± 2,9
Einstufentest nach Hugh-Jones	1380 ± 140	32 ± 5,3
Harvard-Step-up-Test	2100 ± 260	56 ± 8,9
Tretkurbelarbeit:		
30 Watt	600 ± 120	15 ± 2,6
60 Watt	880 ± 180	20 ± 3,2
90 Watt	1160 ± 180	25 ± 3,7
120 Watt	1420 ± 200	30 ± 4,2
150 Watt	1700 ± 190	35 ± 5,2
Drehkurbelarbeit:		
30 Watt	1000 ± 200	20 ± 5
60 Watt	1400 ± 200	30 ± 10
90 Watt	1800 ± 200	45 ± 10
120 Watt	2200 ± 200	60 ± 10
150 Watt	2600 ± 200	75 ± 10

Tabelle 4b. *Die arithmetischen Mittelwerte und ihre statistisch gesicherte Streubreite der Pulszahl, der Gesamt-O_2-Aufnahme, des Atemäquivalentwertes und des Ausnutzungskoeffizienten bei den verschiedenen einfachen Belastungsprüfungen*

Arbeitsform	Pulszahl sofort nach der Arbeit je Minute	Gesamt-O_2-Aufnahme in cm³	Atemäquivalentwert	Ausnutzungskoeffizient
Two-Step-Test nach Master	108 ± 15	4690 ± 610	2,1 ± 0,22	49,5 ± 5,07
Einstufentest nach Hugh-Jones	121 ± 16	4820 ± 520	2,4 ± 0,32	45,4 ± 8,51
Harvard-Step-up-Test	149 ± 12	7060 ± 650	2,8 ± 0,42	38,5 ± 6,25

Besprechung der Ergebnisse

Zahlreiche *Funktionsprüfungen von Herz und Kreislauf im engeren Sinne* sind in den letzten 50 Jahren in die Klinik und Praxis eingeführt worden. Erinnert sei an die physikalischen, chemischen, pharmakologischen und vegetativen Tests. Die größte Bedeutung haben aber die Untersuchungen in Ruhe, während und nach Arbeitsbelastungen erlangt. Hierbei wird der Tatsache Rechnung getragen, daß die physiologischen Belastungen im Alltag die Arbeit in den verschiedensten Formen darstellt.

Eine Unterteilung der einzelnen Herz-Kreislauf-Funktionsprüfungen mit Arbeitsbelastungen erfolgt:

1. nach dem Schweregrad der Arbeit
2. nach der Arbeitsform
3. nach den erfaßten Krankheitsgeschehen: a) Kreislaufregulationsstörungen, b) Arbeitsinsuffizienzen von Herz und Kreislauf.

Diese Unterschiede der einzelnen Funktionsprüfungen müssen auch bei der Begutachtung von Silikose-Patienten beachtet werden. Verschiedene strittige Auffassungen in der Vergangenheit ließen sich bei Beachtung dieser Gegebenheiten zwanglos erklären. Im Rahmen dieser Untersuchungen zur *Abklärung von Begutachtungsfragen speziell auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Funktionsdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Staublungenerkrankungen* sind wir daher dazu übergegangen, zunächst einmal *Grundlagenwerte über größere Gruppen von Normalpersonen* zu schaffen. Hierbei interessierte uns zunächst *die Stoffwechselgröße und die Atmung bei den einzelnen geforderten Arbeitsbelastungen.*

Die Herz-Kreislauf-Funktionsprüfungen werden im ärztlichen Alltag 3 Fragestellungen herangezogen:

1. Zur Beurteilung einer Arbeitsinsuffizienz von Herz und Kreislauf *in der Praxis.* Hierbei muß der methodische, personelle und zeitliche Aufwand möglichst gering sein. Eine etwaige Arbeitsbelastung darf nur eine einfache Form besitzen.
2. Zur Beurteilung einer Arbeitsinsuffizienz von Herz und Kreislauf *in der Klinik.* Bei dieser Fragestellung können Methoden mit größeren apparativen und zeitlichen Voraussetzungen herangezogen werden, ohne daß aber sofort ein pathophysiologisches Großlabor entsteht. Ergometer der verschiedensten Art stehen meist schon zur Verfügung.
3. Zur Beurteilung des Herzens von Patienten, die aus internistischen, chirurgischen oder gynäkologischen Gründen *strenge Bettruhe* halten müssen. Hierbei sind Belastungsproben nicht geeignet. Meist werden pharmakologische Tests herangezogen.

Im Rahmen der Untersuchungen zur Abklärung von Begutachtungsfragen auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Funktionsdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Staublungenerkrankungen interessieren hierbei nur die Punkte 1 und 2. Unter den oben aufgeführten alltäglichen Voraussetzungen und Gegebenheiten soll hier nicht auf die Vor- und Nachteile der einzelnen Belastungsmethoden und Arbeitsformen näher eingegangen werden. Vielmehr sahen wir unsere Aufgabe darin, die festgestellte Stoffwechselgröße bei Normalpersonen in Beziehung zu anderen Ergebnissen zu setzen. Im allgemeinen spricht man

bei einer Sauerstoffaufnahme bis zu 1000 cm³ im Steady state von einer leichten Belastungsstufe. Werte zwischen 1000 und 2000 cm³ werden bei einer mittelschweren Arbeitsbelastung erzielt. Alle Ergebnisse über 2000 cm³ sind nur noch bei körperlich schwerer Arbeit zu erreichen. Vergleicht man diese Einteilung aus der Arbeitsphysiologie mit unseren Ergebnissen, so zeigt sich, daß der Two-Step-Test nach Master und der Einstufentest nach Hugh Jones das untere Drittel der mittelschweren

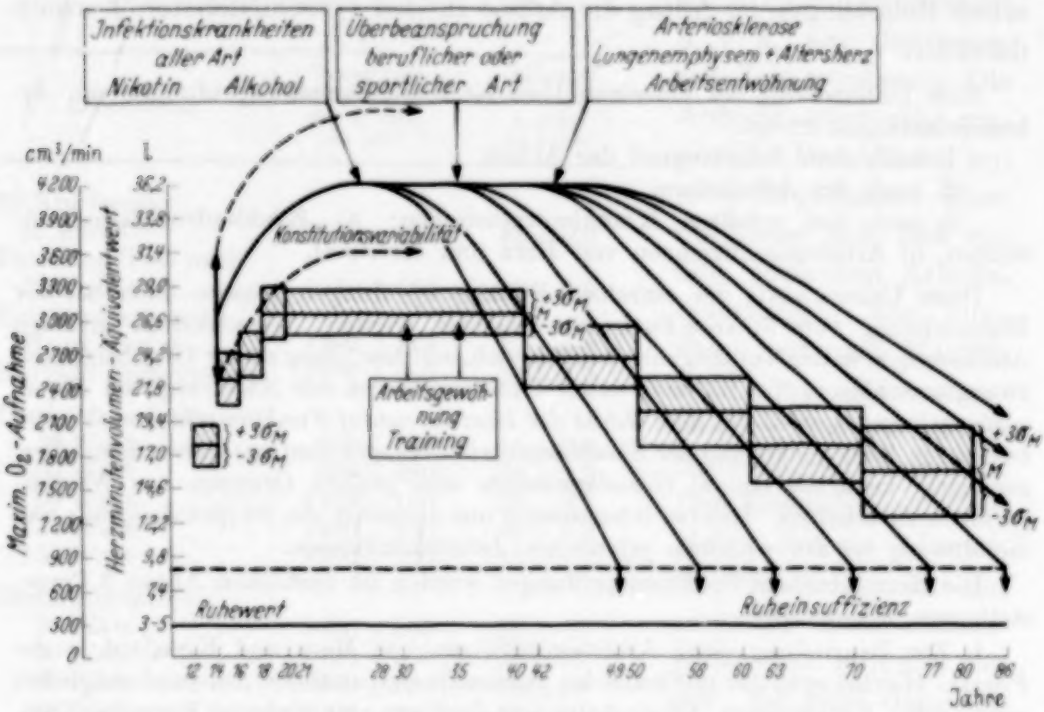


Abb. 12. Vita-maxima-Werte der Sauerstoffaufnahme in den einzelnen Lebensdekaden, bestimmt auf Grund einer Untersuchungsreihe bei über 500 Normalpersonen. Schematische Darstellung der Ursachen eines vorzeitigen Aufbruchs. Aus der maximalen Sauerstoffaufnahme wurde der Herzminutenvolumen-Äquivalentwert berechnet

Belastung nicht überschreiten. Die Kniebeuge-Belastung liegt in der Mitte der gleichen Gruppe. Der Harvard-Step-up-Test ergibt Stoffwechselgrößen um 2100 cm³ und liegt somit schon im Bereich der schweren Arbeitsbelastung. Die Grenze zwischen mittelschwer und schwer wird bei dem von uns benutzten Tretkurbelergometer bei 150 Watt Belastung erreicht, bei dem Drehkurbelergometer nach Knipping bei einer Belastung mit 90 Watt. Zur Beurteilung von Silikose-Patienten ergibt sich hieraus, daß die Tests nach Master und nach Hugh-Jones nicht ausreichend sein dürften. Wir setzen dabei voraus, daß bei der schweren Arbeit im bergmännischen Alltag Arbeitsleistungen dieser Größenordnung verlangt werden.

Weiterhin interessierte uns die Frage: *Welche Größe hat das maximale Sauerstoffaufnahmevermögen am Drehkurbelergometer in den einzelnen*

Lebensdekaden? Zur Ermittlung dieser Größe wurde die Drehkurbelarbeit von Minute zu Minute fortlaufend gesteigert. Dieser Test ist bei entsprechender Apparatur schnell und einfach auszuführen und gestattet gutachtlich wertvolle Aussagen. Bei intaktem Atmungssystem gibt die maximale Sauerstoffaufnahme einen Anhalt über die größtmögliche Transportfähigkeit von Herz und Kreislauf. Die Abb. 12 gibt ein Schema wieder, welches die Vita-maxima-Werte der Sauerstoffaufnahme von mehr als 500 Normalpersonen aller Lebensdekaden aufweist. Es findet sich ein charakteristischer Ablauf. Die Lebenskurve zeigt zwischen 20 und 40 Jahren die höchsten Werte. Mit jeder weiteren Lebensdekade nimmt dieser Wert um durchschnittlich 300 cm^3 ab.

Für die *Beurteilung pathologischer Zustände* läßt sich nach unseren Erfahrungen folgendes sagen: Bei einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 1500—1600 cm^3 je Minute besteht im allgemeinen im täglichen Leben noch Beschwerdefreiheit. Unter 2000 cm^3 je Minute ist man in der Regel für schwere Arbeiten nicht mehr geeignet, besonders wenn die Pulszahl über 150 steigt. Unter einem Wert von 1000 cm^3 je Minute besteht bei operativ zu behandelnden Patienten eine ernstliche Gefährdung.

Für die Silikosebeurteilung dürften diese Normalwerte des maximalen Sauerstoffaufnahmevermögens am Drehkurbelergometer in den verschiedenen Lebensdekaden erhöhte Bedeutung erlangen, da hier erstmalig das Alter des zu untersuchenden Probanden berücksichtigt ist. Bei der Ausstattung mit einer entsprechenden Apparatur läßt sich diese Größe schnell und einfach bestimmen. Die Pulszahl gibt Aufklärung darüber, ob eine Ausbelastung erfolgt ist. Von Nachteil ist, daß eine sehr große Arbeitsleistung verlangt wird, die sich jedoch durch psychologisch geschickte Aufklärung der Probanden erreichen läßt.

Zusammenfassung

Der weitere Ausbau der quantitativ orientierten Funktionsdiagnostik von Herz, Kreislauf und Atmung ist insbesondere im Hinblick auf die Silikose-Begutachtung dringlich. In der vorliegenden Zusammenstellung wurde Wert darauf gelegt, unter Berücksichtigung der methodischen Grundlagen *Normalwerte der Stoffwechselgröße und der Arbeitsatmung* bei verschiedenen gebräuchlichen Herz-Kreislauf-Funktionsprüfungen zu bestimmen.

Folgende Belastungsformen wurden einer vergleichenden quantitativen Prüfung unterzogen: 1. Belastung durch Kniebeugen, 2. Master-Two-Step-Test, 3. Stufentest nach Hugh-Jones (James-Box), 4. Harvard-Step-up-Test, 5. Belastung am Fahrradergometer, 6. Belastung am Drehkurbelergometer.

Literatur

Bauer, M.: Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten. Bonn 1952. — Bing, R. J.: The coronary circulation in health and disease as studied by coronary sinus catheterisation. Bull. New York Acad. Med. **27**, 407 (1951). — Böhme, A.: Untersuchungen über den Atemgrenzwert. Beitr. Klin. Tbk. **91**, 237 (1938). — Bolt, W.: Zur Methodik der Funktionsprüfungen von Lunge und Kreislauf. Beitr. Silikoseforsch. **1950**, H. 7. — Bolt, W.: Herz und Kreislauf bei Silikose. Beitr. Silikoseforsch. **1951**. — Emphysem (Hämodynamik). Beitr. Klin. Tbk. **111**, 266 (1954). — Bolt, W., u. O. Zorn: Probleme des rechten Herzens bei chronischen Lungenerkrankungen insbesondere bei Silikose und Tuberkulose Z. inn. Med. **6**, 729 (1951). — Brauer, L.: Gasanalytische Herzfunktionsprüfung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **50**, 78 (1938). — Cournand, A.: A discussion of the concept of cardiac failure in the light of recent physiologic studies. Ann. Int. Med. **37**, 649 (1952). — Donald, K. W., J. M. Bishop and O. L. Wade: A study of minute to minute changes of arterio-venous oxygen content difference, oxygen uptake and cardiac output and rate of achievment of a steady state during exercise in rheumatic heart disease. J. Clin. Invest. **33**, 1146 (1954). — Hugh-Jones, P.: A simple standard exercise test and its use for measuring exertion dyspnoea. Brit. Med. J. **12**, 65 (1952). — Kann, J.: Arbeitsatmung und Atemgrenzwert bei steigender Belastung von Normalpersonen. Diss. 1953. — Karpovich, P. V.: Physiology of muscular activity. London: W. B. Saunders 1953. — Karrasch, K.: Über das Treppensteigen. Med. Klin. **1952**, 1672. — Karrasch, K., u. O. Schmidt: Funktionsanalytische Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung der gebräuchlichen ergometrischen Verfahren. Beitr. Silikoseforsch. **1954**, H. 27. — Knipping, H. W.: Über die Anoxämie. Klin. Wschr. **1934**, 721. — Kontrolle der Herzleistungsgrenze (Grenzwert des Herzminutenvolumens in der Klinik). Dtsch. med. Wschr. **1937**, 462. — Das Verhalten des gesunden und des kranken Körpers unter Arbeit, Ergebnisse der ergometrischen Untersuchung in der Klinik. Klin. Wschr. **1938**, 1077. — Koller, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Dresden: Theodor Steinkopff 1943. — Master, A. M., R. Friedman and S. Dack: Electrocardiogram after standard exercise as a functional test of heart. Amer. Heart J. **24**, 777 (1942). — Master, A. M. u. Mitarb.: Electrocardiogram and two-step-exercise; test of cardiac function and coronary insufficiency. Amer. J. Med. Sci. **207**, 435 (1944). — Petry, H.: Kritische Bewertung der spirometrischen Lungen- und Kreislauffunktionsprüfungen. Med. wiss. Beitr. Ruhrknappschaft **2** (1953). — Reichmann, V.: Klinik und Röntgenologie der Lungenfibrose. Verh. dtsch. Ges. Path. **33**, 346 (1949). — Ronkin, R. R.: Further studies of the Harvard-Step-up-Test. Report 2, Project 148. A. A. F. School of Aviation Medicine, Aug. 17, 1944. — Schulte, J.: Bisherige Erfahrungen mit einer in England üblichen Funktionsprüfung bei Steinstaublungenerkrankungen. Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **1**, 131 (1951). — Valentin, H., u. H. Venrarh: Zur Klinik und Beurteilung der Silikose. Münch. med. Wschr. **1954**, 404. — Zorn, O.: Die quantitative Lungen- und Kreislauffunktionsprüfung bei Bergarbeitern unter besonderem Einschluß der Silikose. Beitr. Klin. Tbk. **94**, 544 (1940). — Die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei den Staublungenerkrankungen bei den Bergleuten im Ruhrgebiet. Beitr. Klin. Tbk. **100**, 293 (1943).

Ein ausführliches Literaturverzeichnis über die Herz-Kreislauffunktion findet sich in: Knipping, H. W., W. Bolt, H. Valentin u. H. Venrath: Untersuchung und Beurteilung des Herzkranken. Stuttgart: Ferdinand Enke 1955.

Bezüglich der speziellen Silikose-Literatur sei verwiesen auf: Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln: Staufen-Verlag 1954.

Prof. Dr. W. Bolt, Dr. J. Kann, Dr. H. Valentin und Dr. H. Venrath,
Medizinische Klinik der Universität Köln

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 357—372 (1956)

Aus dem Pathologischen Institut Dresden-Friedrichstadt
(Direktor: Dr. P. Scheid)

Silikose und Lungenkrebs

Von

Hans Grosse, Dresden

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 14. Oktober 1955)

Ursächliche Beziehungen zwischen Silikose und Lungenkrebs sind der Mehrzahl der Autoren nach noch nicht bewiesen worden, zumindest nicht auf statistischem Wege (Albertini, Brandenberger und Rüttner, Allen, Berblinger, Bergerhoff, di Biasi, Böhme, Cunningham, Eickhoff, Ehrhardt, Feil, W. Fischer, B. Fischer-Wasels, Frick, Fruhling und Oppermann, Harris, Holstein, Husten, Ickert, Jötten, Jost, Kennaway und Kennaway, Kirch, Koelsch, Kollmeier, Leicher, Lickint, Nordmann, Olson, Pancoast und Pendergrass, Reichmann, Rüttner, Saupe, Schmidt, Schoch, Schulte, Schulz, Schweisheimer, Siegmund, Sommer, Spörlein, Staemmler, Symmanski, Wätjen, Westermann, Wedler, Wiencke, Worth und Schiller). Die entschiedenste Formulierung stammt von Spörlein, welcher zu dem Eindruck kommt, daß die Kieselsäure einen gewissen Schutz vor dem Lungenkrebsbefall darstellt. di Biasi konnte unter 87 Silikoselungenkrebsen nur 3 als berufsbedingt anerkennen. Wätjen sah unter 119 Mansfelder Staublungen nur 3 Lungenkrebse, obwohl die chronische Bronchitis in den so häufig gesehenen Bronchektasen einem Abgleiten in krebsige Umwandlung Vorschub leisten könnte, weil sie zu chronischen Regenerationsprozessen am Bronchialepithel führe. Berblinger meint, daß der Quarzstaub zusammen mit eingeatmeten Teerpartikeln cancerogen sein könnte. Hueck hält die Frage, ob der Krebsbefall koniotischer Lungen mehr als Zufall sei, für noch nicht entschieden. Ganz ähnlich hat sich neuerdings Uehlinger geäußert. Kahlau kommt zu dem Ergebnis, daß die Kieselsäure eine schwach cancerogene Wirkung besitzt, diese aber sehr schwer mit den statistischen Erfahrungen in Einklang zu bringen sei. Dies sei wohl dadurch erklärbar, daß die in der Schwiele eingeschlossene Kieselsäure meist keine direkte Wirkung aufs Bronchialepithel ausüben könne. Druckrey hat nun durch Implantation chemisch reiner Kieselsäure in die Rattenbauchhöhle Sarkome erzeugen können. Hampeln, Duguid und Frommel haben wohl als erste den Straßenstaub für die Lungenkrebszunahme verantwortlich gemacht. Schmorl, Gey, Wolf wie Uhlig hielten die Bronchialkrebs-

entstehung im Bereich von Pigmenteinbrüchen für möglich. SCHMIDTMANN und LUBARSCH betonen die Lungenkrebshäufigkeit in staubreichen Gegenden, z. B. in Sachsen. TREFFTZ sah in Dresden 6,9% Bronchialkrebse bei Silikosekranken, TURNER und MARTIN bei nichttuberkulösen Silikosekranken sogar 11% Lungenkrebse. DÜNNER und HICKS beobachteten unter Kesselreinigern und Dockarbeitern auffallend viel Lungenkrebse. ANDERSON und DIBLE fanden unter 70 Lungenkrebsen 12 (also 17%), mit stark erhöhtem Kieselsäuregehalt der Lungen, KAHLAU unter 190 Bronchialkrebsen 11 (5,8%) mit Silikose der Hiiuslymphknoten. HUSTEN beobachtete ein Adenocarcinom, das sich um eine silikotische Schwiele gebildet hatte. Einzelne Silikoselungenkrebse wurden von ALLEN, ASTORRI, DIBLE, FOWWEATHER, GOUGH und ANDERSON, HARRIS, PANCOAST und PENDERGRASS, SCHULZ, SOUTHERLAND, STRACKEN und SIMSON, LOVELOCK, KOELSCH, SCHMIEDEKNECHT u. a. mitgeteilt.

1928—1954 wurden in Dresden-Friedrichstadt 310 Silikosen seziert. Fast die Hälfte waren Porzellanarbeiter und Töpfer, ein Viertel Sandstein- und Granitarbeiter, der Rest Ziegelei-, Metall- und Bergarbeiter. Insgesamt wurden 48 maligne Geschwülste gefunden, darunter 23 Lungenkrebse. Das Material wurde in Tabelle 1 und 2 zusammengefaßt. Abb. 1 und 2 zeigen je einen Lungenkrebsfall bei schwerer Silikose.

a) Tabelle 1. *1928—1954*

Silikosegrad	Fallzahl	Krebs	Lungenkrebs
Sil 0 + I . . .	161	29	15 (9,3%)
Sil II	85	10	5 (5,9%)
Sil III	64	9	3 (5,0%)
	310	48	23 (7,4%)

b)

	Alter (Lebensjahrzehnt)							Summe	Lungenkrebs
	4.	5.	6.	7.	8.	9.	†		
Reine Silikose	3	10	29	55	34	21	7	159	16 (10,0%)
Silikotuberkulose . .	5	26	34	52	17	10	7	151	7 (4,6%)
Alle Silikosen	8	36	63	107	51	31	14	310	23 (7,4%)
Silikotuberkulose (%)	62	72	54	49	33	32	—	48,7	30 —

c)

							y	x	y′	x′
Lungencarcinome (%) .	—	5	10,7	9	6	0	7,4	5	4,8	3,6
Alle Carcinome (%) .	—	5	16	18	22	16	15,5	12	20,2	17,5

y = rohe Krebshäufigkeit, x = bereinigte Krebshäufigkeit, y′ = Kontrollwerte, x′ = Kontrollwerte, aus dem gleichalten nichtsilikotischen Sektionsgut.

Abb. 1. Fall 8, S. 464/54. 59jähriger Bergmann. Nichtraucher. Silikose II—III. Bronchuscarcinom rechter Unterlappen. × silikotische Schwielen; ×× Silikotische Schwiele im Zentrum des Lungencarcinoms

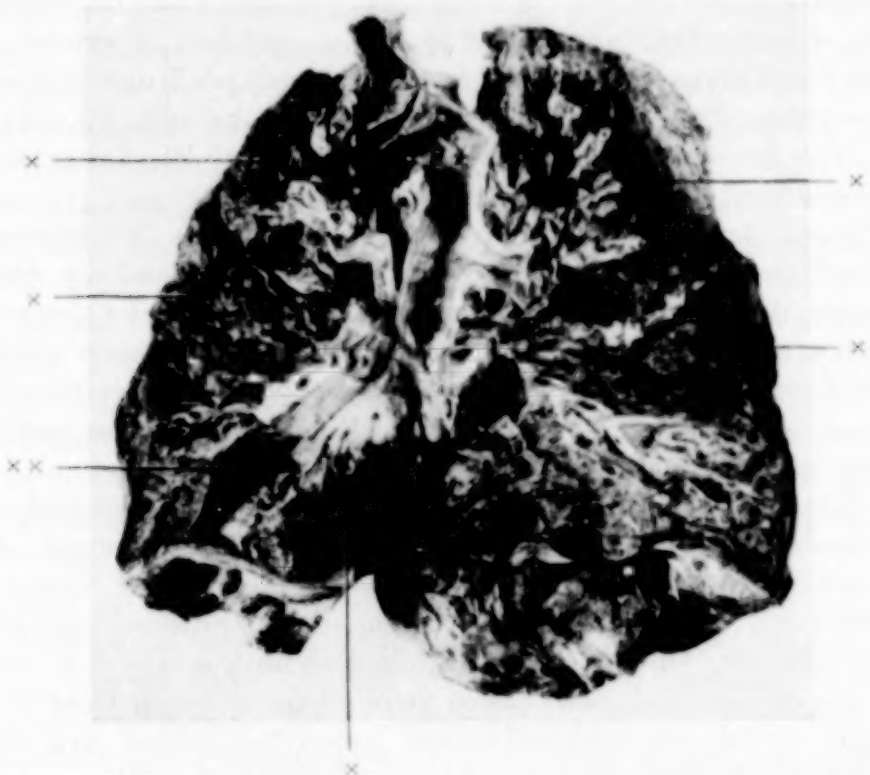


Abb. 2. Fall 10, S. 741/54. 58jähriger Bergmann. Raucher, insgesamt etwa 300000 Zigaretten konsumiert. Bronchuscarcinom rechter Unterlappen. Silikose III. × Silikotische Schwielen; ×× Bronchiektase, peripher vom Bronchialkrebs

Tabelle 2. *Lokalisation der malignen Geschwülste bei Silikose*

	Reine Silikose	Siliko-tuberkulose	Alle Silikosen
1. Lunge	16	7	23
2. Pleura	—	1	1
3. Oesophagus	3	1	4
4. Magen	8	2	10
5. Gallenblase	1	—	1
6. Colon	—	1	1
7. Rectum	1	—	1
8. Duodenum	—	1	1
9. Harnblase	1	—	1
10. Prostata	1	—	1
11. Milzsarkom	1	—	1
12. Lymphsarkom	1	—	1
13. Doppelcarcinom a) Magen, b) Oberkiefer	—	1	1
14. Doppelcarcinom a) Sigma, b) Penis	1	—	1
	34	14	48

Die Mehrzahl der malignen Geschwülste betrifft aber Fälle mit geringgradigen silikotischen Veränderungen der Lunge. 32 Silikoselungenkrebsstatistiken der Literatur (vorstehend erwähnte Autoren) ergeben einschließlich unserer eigenen Fälle über 25000 Silikosen mit nur 513 Lungenkrebsen. Bei weiterer Aufgliederung des Materials nach dem Grade der Silikose erscheint der Lungenkrebs bei LEICHER, SPÖRLEIN und im eigenen Material (Tabelle 1) um so seltener, je schwerer die Silikose ist. Daraus hat ja SPÖRLEIN geschlossen, daß die Silikose vor Krebs schützt. Freilich scheint es ein „Schutz" zu sein, an dem man stirbt. Für die statistische Auswertung ist deshalb die Untersuchung der Sterblichkeit der Silikosekranken unerläßlich.

RÜTTNER verglich die Altersverteilungskurve von 271 Silikosesektionen mit der von CATHIES Lungenkrebsfällen und fand ein geringes Vorauseilen der ersteren Kurve. Allerdings scheint nur in der Schweiz die Sterblichkeit der Silikosefälle so hoch zu sein, denn wir haben 1989 Silikosesektionen der Literatur mit Altersangabe mit der Altersverteilungskurve von 16000 Lungenkrebsfällen der Literatur verglichen und keine wesentlichen Unterschiede beider Kurven feststellen können. Es wäre aber völlig falsch, daraus zu schließen, daß die Silikosekranken im Lungenkrebsalter sterben, ohne einen Lungenkrebs zu bekommen. Denn wir beziehen die Anzahl der Lungenkrebssektionen auf die Gesamtheit aller Sektionen und die damit zu vergleichenden Silikoselungenkrebse auf alle Silikosen. Obwohl also die Altersverteilungskurve der Lungenkrebs- und die der Silikosesektionen keine nennenswerten Unterschiede aufweisen, sterben die Silikosekranken wesentlich früher weg als die gleich alte männliche Bevölkerung. ARLIDGE berechnete 1892 ein mittleres Todesalter der Töpfer von 46,5 Jahren, der übrigen Männer von 54 Jahren. KIRCH gibt das durchschnittliche Todesalter der reinen Porzellanstaub-

lunge schweren Grades mit 59,4, das der mit einer Tuberkulose vergesellschafteten Fälle mit 54,4 Lebensjahren an. Nach Turner und Martin ist die Lebenserwartung der Silikosen um 8, der Silikotuberkulosen um 13 Lebensjahre verkürzt. Nach Worth und Dickmann waren von 87 schweren Silikosen nach 2 Jahren 17, nach 10 Jahren 63 verstorben, von 25 Silikotuberkulosen nach 6 Jahren alle verstorben. Nach Taeger sind 50% der schweren Silikosen nach 5 Jahren verstorben. Nach Collis und Yule ist die Sterblichkeit der in quarzstaubgefährdeten Berufen tätigen Arbeiter doppelt so hoch als die der nicht dem Quarzstaub ausgesetzten Arbeiter. Auch nach Böhme, Böhme und Lucanus, Reichmann u. a. ist die Prognose der schweren Silikose und Silikotuberkulose schlecht. Besonders ernst scheinen die Schweizer Mineursilikosen zu verlaufen, sie zeigen nur eine mittlere Krankheitsdauer von 2,8 Jahren: Deshalb hat wohl Schoch unter den Schweizer Silikosen weniger maligne Tumoren als wir in unserem Dresdener Material gefunden, obwohl bei Schoch die Lungenkrebse noch mehr über die übrigen Geschwülste überwiegen. Nach Vera Greinacher-Cristofari waren von 165 Mineursilikosen binnen 3 Jahren 47,3% verstorben. Burri fand von 65 Fällen nach 3 Jahren 29, nach 5 Jahren 39 verstorben. 1932—1946 waren in der Schweiz 1447 Silikosen als entschädigungspflichtig anerkannt worden, darunter 396 Todesfälle (27%). Bernhardt gibt 1929—1948 28972 als entschädigungspflichtig anerkannte Silikosen an, davon 12499 Todesfälle. Von diesen Todesfällen waren 3392 bereits im ersten Jahr nach der Anerkennung als Berufserkrankung verstorben. Nach Wiencke sollen auf 12000 Bergarbeiter im Jahr sogar 300 Silikosetodesfälle kommen. Nach M. Bauer waren bis 1953 46514 Silikosen und 10411 Silikotuberkulosen anerkannt worden, im Jahre 1953 kamen neu hinzu 10385 Silikosen und 839 Silikotuberkulosen, gestorben sind nach M. Bauer 1953 an Silikose 246, an Silikotuberkulose 155. Das Verhältnis der lebenden und verstorbenen Silikosefälle, welche als Berufserkrankung anerkannt wurden, spricht also sehr für eine erhöhte Sterblichkeit der Silikosekranken, insbesondere der Silikotuberkulosen. Ähnliche Feststellungen haben nach Worth und Schiller, Mognier, Forell und Mitarbeiter, Theodeos und Gordon gemacht. Auch die Zahlenangaben von Möllney und Zorn ergeben das gleiche Bild.

Wenn die Sterblichkeit der Silikosen und insbesondere der Silikotuberkulosen so hoch ist, dann können die Silikosekranken also wegsterben, ehe sie einen Lungenkrebs bekommen (Rüttner, Friedrich). Die allgemein übliche Berechnungsmethode ist also keineswegs exakt: Es ist Sitte, den Prozentsatz der Lungenkrebse im gleich alten Sektionsgut mit dem Prozentsatz der Lungenkrebse bei Silikosesektionen zu vergleichen. Dies ist aber erst dann möglich, wenn die höhere Sterblichkeit

der Silikosekranken berücksichtigt wird! Man muß den für die Silikosefälle bestimmten Lungenkrebsprozentsatz erst mit dem „Letalitätsfaktor" multiplizieren, also dem Faktor, welcher angibt, um wieviel die Sterblichkeit der untersuchten Silikosen größer ist als die allgemeine Mortalität. Erst dann sind Vergleiche möglich, wie wir ausdrücklich feststellen möchten. Leider wird man bei der Bestimmung der Letalität der Silikosekranken immer auf grobe Schätzungen angewiesen sein. Dies ist um so betrüblicher, als die Sterblichkeit der Silikosen nach Beschäftigungsart und Ort sehr verschieden zu sein scheint. Auf Grund der Literaturangaben und der Absterbekurve unserer Pneumokoniosefälle kommen wir bei schematischer Darstellung zu den Zahlenwerten der Abb. 3. Statt 7,5% Lungenkrebse im Silikosesektionsgut müßten wir also den Vergleichswert von etwa 15„%" annehmen, wenn die Sterblichkeit der Silikosekranken doppelt so hoch ist wie die der übrigen Bevölkerung.

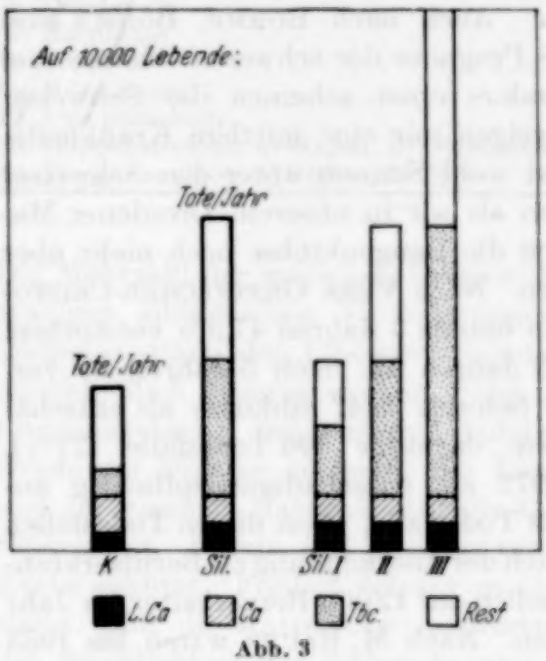


Abb. 3

Natürlich muß bei der üblichen groben Prozentberechnung der Lungenkrebs bei Silikotuberkulose seltener sein als bei reiner Silikose. Das ist bereits von DIBLE, LOVELOCK u. a. festgestellt worden (Tabelle 1). Schon immer ist der Klinik aufgefallen, daß unter den Sektionsfällen Tuberkulosen und schwere Silikosen viel häufiger sind, als die beste klinische und röntgenologische Diagnostik erwarten ließ. Dies erklärt sich zwanglos daraus, daß die leichten Silikosen meist erst dann sterben, wenn sie durch eine Tuberkulose kompliziert worden sind oder wenn sie weiter fortgeschritten sind und zur Insuffizienz des rechten Herzens führten. So muß zwangsläufig jede klinische Statistik mehr leichte und weniger tuberkulöse Silikosefälle aufweisen als die Sektionsstatistik. Dementsprechend ist auch, wie Tabelle 1 zeigt, der Anteil der Silikotuberkulosen in den niedrigen Altersklassen wesentlich höher als in den höheren Altersklassen: Nur die leichten und die noch nicht durch eine Tuberkulose komplizierten Fälle erreichen die höchsten Altersklassen.

Sollte aber die Kieselsäure wirklich, wie SPÖRLEIN behauptet, vor dem Lungenkrebs schützen, dann müßte bei Silikosen der Anteil der

Tabelle 3

Autor	Silikosegrad I		Silikosegrad II		Silikosegrad III		Summe Lungenkrebs	Gesamtzahl
	Lungenkrebs	Gesamtzahl	Lungenkrebs	Gesamtzahl	Lungenkrebs	Gesamtzahl		
Klotz	2	—	1	—	1	—	4	
Meiklejohn	8	—	1	—	6	—	15	
Schmidt	63	—	15	—	9	—	87	
Westermann	32	—	15	—	4	—	51	
Frick	223	—	58	—	38	—	319	
Schoch	14	—	2	—	2	—	18	
Wätjen	0	11	1	24	2	84	3	119
Leicher	9	125	2	47	1	84	12	256
Spörlein	5	91	2	105	0	187	7	383
Grosse	15	161	5	85	3	64	23	310
Summe (ohne die oberen sechs Autoren)	29	388	10	261	6	419	45	1068
Lungenkrebse (%)	7,4		3,8		1,4		4,3	

Lungenkrebse an der Gesamtheit aller malignen Tumoren sehr niedrig sein. Wenn dagegen, wie wir behaupten, die Sterblichkeit den Lungenkrebs nur seltener erscheinen läßt, dann müssen auch die nicht primär in der Lunge gelegenen malignen Geschwülste bei Silikose seltener erscheinen als bei der übrigen Bevölkerung. In der Tat ist das letztere der Fall, nicht nur in unserem Material, sondern auch in anderen Statistiken. Leider haben nur sehr wenige Autoren die Anzahl der nicht in der Lunge gelegenen malignen Geschwülste angegeben. Diese sind in Tabelle 4 aufgeführt. Von 400 malignen Tumoren bei Silikosesektionen waren 182, also 45,5% Lungenkrebse. In den gleichzeitigen allgemeinen Sektionsstatistiken sind 20 bis 30% Lungenkrebse angegeben worden (Leschke, Zylmann, Einfalt, Werner, Grosse). Noch

Tabelle 4. *Anteil der Lungenkrebse am Gesamtkrebsmaterial der Silikosesektionen*

Autor	Zeit	Lungenkrebse	Übrige Krebse	Lungenkrebs %
Burri	1932—1948	1	7	12,5
Vorwald u. Karr	1938	2	4	32
Wätjen	1936	3	4	42
Klotz	1939	4	5	44
Schmidt	1947	87	124	41
Meiklejohn	1931—1946	13	21	40
Turner u. Martin	1931—1949	32	18	60
Schoch	1932—1952	18	16	53
Grosse	1928—1954	23	25	48
Alle (ohne Burri)[1]		182	218	46

[1] Burris Fälle sind in Schochs Statistik enthalten.

höher als in unserem Dresdener Material ist der Anteil der Lungenkrebse bei SCHOCH: Unter 34 malignen Geschwülsten waren 18 Lungenkrebse bei den Schweizer Silikosen zu finden. Bei der üblichen Prozentberechnung erscheint der Lungenkrebs bei jenen Fällen noch häufiger, welche trotz jahrzehntelanger Staubgefährdung keine Lungensilikose, höchstens eine Silikose der lungenregionären Lymphknoten aufweisen. Es fragt sich also, ob man die Häufigkeit des Lungenkrebses bei Silikosesektionen mit jener bei gleich alten Männern vergleichen soll, welche trotz jahrelanger Kieselsäureinhalation als Stein-, Berg-, Porzellan-, Tonarbeiter keine Lungensilikose aufweisen, deren Lunge aber eine sehr große Menge Quarz eliminiert hat. Einige Autoren betonen, daß ihre Lungenkrebsfälle „keine nennenswerte Silikose" aufgewiesen hätten. Wir fanden im laufenden Sektionsgut unter 139 Lungenkrebsfällen 67mal Mischstaubindurationen im Hilus der Gegenlunge, ohne daß die Verstorbenen einen silikosegefährdeten Beruf ausgeübt hatten.

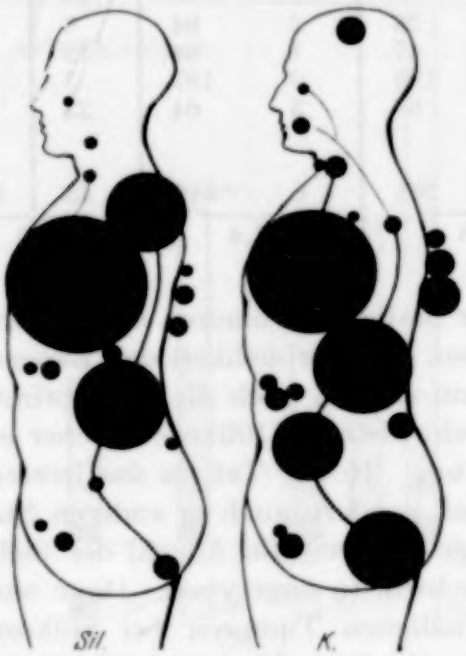


Abb. 4

In unserem Material finden sich neben 23 Lungenkrebsen noch ein Pleuracarcinom und 3 Speiseröhrenkrebse, bei SCHOCH neben 18 Lungenkrebsen 5 Speiseröhrenkrebse. PIROSZYNSKI hat ein silikosebedingtes Pleuracarcinom beschrieben. Dagegen konnten sich ALBERTINI, BRANDENBERGER und RÜTTNER nicht entschließen, ein im Zentrum silikotischer Lymphknoten gelegenes Oesophaguscarcinom als silikotisch bedingt anzuerkennen, weil Quarz kein cancerogener Stoff sei und weil Quarzteilchen im Tumorgewebe weder kristalloptisch noch röntgenographisch nachweisbar waren. Einen analogen Fall hat VEITH neuerdings ursächlich mit der Silikose verknüpft, unseres Erachtens mit Recht. REJCI beschreibt eine Larynxsilikose mit nachfolgendem Carcinom. Abb. 4 zeigt die auffallende Bevorzugung der thorakalen malignen Geschwülste bei Silikosesektionen. Leider beruht diese Berechnung auf noch zu kleinem statistischem Material, weil die Mehrzahl der Autoren die Anzahl der nicht in der Lunge lokalisierten Primärtumoren überhaupt nicht angegeben hat und die Autoren, welche die extrapulmonalen Tumoren berechneten, selten den genauen Sitz angegeben haben. Es scheint aber nun doch jenes Gebiet am häufigsten von Krebs befallen

zu sein, welches bei fast jeder Silikose durch Lymphknotenbefall gekennzeichnet ist. Die relative Häufigkeit des Oesophaguscarcinoms ist um so auffälliger, als sonst allgemein die Zunahme des Lungenkrebses durch eine gleichzeitige Abnahme des Magen- und insbesondere des Speiseröhrenkrebses kompensiert worden ist (Leschke, Grosse). Besondere Erwähnung bedürfen 2 Fälle von Doppelcarcinom bei Silikose: Ein 76jähriger Rentner zeigte eine Silikose geringen Grades und ein Plattenepithelcarcinom der Glans penis sowie ein Adenocarcinom des Sigmas. Ein 78jähriger Maurer zeigte eine Silikose geringen Grades und ein Plattenepithelcarcinom der linken Oberkieferhöhle und ein Adenocarcinom des Magens. Im ersten Fall sind die Atemwege frei von Krebs geblieben, im zweiten Fall ist einer der beiden Tumoren in der Nasennebenhöhle entstanden. In beiden Fällen war also die lokale Geschwulstdisposition anderer Organe wesentlich größer als die der Lunge. Weiter ist zu bedenken, daß maligne Tumoren im Thorax regelmäßiger einer Sektion zugeführt werden könnten als maligne Tumoren anderer Lokalisation, zumal wenn es sich um die Frage einer Berufserkrankung handelt. Es besteht also die Gefahr eines Bias. Allerdings dürfte diese Auslese bei dem veröffentlichten Material über Chromat- und Asbestlungenkrebs in noch stärkerem Grade in Frage kommen (Jakob und Bohlig). Sichere Unterlagen über die Lebenserwartung der Asbestosekranken sind nicht vorhanden. Denkbar wäre, daß die wesentlich geringere Disposition der Asbestlunge zur Tuberkulose (Wedler) eine etwas bessere Lebenserwartung bedeutet, welche den höheren Krebsbefall der Asbestlunge wenigstens zum Teil erklären könnte. Baader hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Lungenkrebshäufigkeit nach Berufsschädigung durch Chromat, Asbest, Arsen, Emanation, Nickel, Generatorgas, Öl doch recht unerklärliche geographische Unterschiede aufweist. Es scheint, daß dasselbe für die Silikoselungenkrebse gilt. Keinesfalls wird man in der Kieselsäure allein die ursächliche Noxe sehen können, es handelt sich ja doch vorwiegend nicht um reine Silikosen, sondern um Mischstaubsilikosen, außerdem war der Lungenkrebs bei Silikose früher nicht so häufig wie jetzt. Das Problem der Lungenkrebsentstehung ist ein Problem der Syncarcinogenese (K. H. Bauer), also einer additiven Wirkung verschiedener Noxen (Inhalation von Tabakrauch, Destillations- und Verbrennungsprodukte der Kohlen und Öle, metallische und quarzhaltige Staubgemenge u. a.), von denen aber nur Kohle und Kieselsäure morphologische Veränderungen in der Lunge zu hinterlassen pflegen. Auf den Cholesteringehalt peripherer Narben haben Roessle sowie Lüders und Themel hingewiesen. Auch in der silikotischen Schwiele sind zwischen den schalenförmigen Schichtungen oft Lipoide nachweisbar, in denen eine Anreicherung carcinoner Substanzen denkbar ist, allerdings enthält jede Knorpelzelle der

Bronchialwand reichlich Lipoide. Von vielen wird der Standpunkt vertreten, daß die Kombination von Krebs und Tuberkulose der Lunge durch die augenblicklich große Häufigkeit beider Erkrankungen bedingt sei. Da die Sterblichkeit der Tuberkulösen nach ICKERT heute noch etwa 4,5mal höher ist als die allgemeine Mortalität, müssen wir nach den vorangehenden Erwägungen den Lungenkrebs bei Lungentuberkulose 4- bis 5mal seltener erwarten. Er ist aber wesentlich häufiger. Doch ist dieses Problem kompliziert durch jene Fälle, in denen die Tuberkulose erst infolge der Krebskachexie wiederaufgeflammt ist (LUBARSCH, W. FISCHER). Die Kavernenkrebse sind ja sehr selten (GRÄFF, GÜTHERT u. a.), auf die Bedeutung pleuranaher Narben haben FRIEDRICH, ROESSLE, LÜDERS und THEMEL hingewiesen, auf die Narben der Bronchialwand SCHMORL, SCHWARTZ u. a. Sicher kann die tuberkulöse Narbe nicht nur in der Haut, sondern auch in der Lunge zu einem Krebs führen. Nach unseren statistischen Erwägungen stellt auch die silikotische Narbe keine Ausnahme von dem Gesetz der allgemeinen Pathologie dar, daß auf Grund von Narben und chronischen Regenerationsprozessen maligne Tumoren entstehen können (FISCHER-WASELS). Wenn GÜTHERT fordert, daß man in jedem Einzelfall die Möglichkeit kausaler Zusammenhänge zwischen Lungentuberkulose und Lungenkrebs prüfen müsse, so glauben wir diese Forderung auch auf alle Lungenkrebse bei Silikose und Silikotuberkulose ausdehnen zu müssen. Denn nach unseren statistischen Untersuchungen erschien der Lungenkrebs bei Silikose nur deshalb seltener, weil die Berechnungsmethode falsch war. Wenn wir uns nicht scheuen, die Frage aufzuwerfen, ob der Lungenkrebs bei Silikose nicht doch als Berufserkrankung angesehen werden muß, dann müssen wir andererseits betonen, daß der Silikoselungenkrebs höchstens zu jener Gruppe der Berufskrebse gehören kann, welche dem PELLERschen Prinzip der „inverse association" unterliegen, bei denen also die Zunahme der berufsbedingten Geschwulstform durch eine entsprechende Abnahme aller anderen malignen Tumoren kompensiert wird. Ob freilich dieses Prinzip bei allen anderen anerkannten Berufslungenkrebsen wirklich durchbrochen wird, dürfte vorläufig noch durchaus offenbleiben. Obwohl neuere Statistiken aus der Schweiz und aus England bei Silikose ein noch stärkeres Überwiegen der thorakalen und insbesondere der primär intrapulmonalen malignen Tumoren aufweisen als unser Dresdener Material, möchten wir eine Entscheidung über die berufsbedingte Begünstigung der Lungenkrebsentstehung in silikosegefährdeten Betrieben davon abhängig machen, ob andere Institute in ihrem Silikosesektionsgut zu gleichen Ergebnissen kommen. Nach WAITZ stellt der primäre Krebs in der silikotischen Lunge eine Komplikation dar, welche ebenso entschädigungspflichtig ist wie die Tuberkulose.

Jedenfalls scheinen unter den Silikosekranken nur die endogen zum Krebs Disponierten einen malignen Tumor zu bekommen: Wenn diese Krebsaspiranten nicht vorher an Tuberkulose oder an Rechtsinsuffizienz des Herzens wegsterben, dann sind sie mehr zu einem primär intrapulmonalen (bzw. intrathorakalen) malignen Tumor disponiert als zu einem malignen Tumor anderer Lokalisation.

Grundsätzlich müssen alle Erkrankungen mit hoher Letalität im Sektionsgut den Hundertsatz der Krebsfälle herabsetzen, nicht nur Silikose und Tuberkulose, sondern ebenso Lues, Diabetes, Malaria, Arteriosklerose, Lebercirrhose, multiple Sklerose — kurz: jede Erkrankung mit hoher Sterblichkeit. Dadurch werden negative Syntropien oder Dystropien vorgetäuscht, welche die Geschwulstliteratur mit spekulativen Theorien über angebliche Schutzwirkungen angefüllt haben.

Zusammenfassung

1. 1928—1954 wurden in Dresden 310 Silikosen seziert, darunter 48 maligne Tumoren und zwar 23 Lungenkrebse. Über 25000 Silikosefälle aus Statistiken der Literatur ergeben aber nur 513 Lungenkrebse. Diese negative Syntropie von Lungensilikose und Lungenkrebs wird aber nur dadurch vorgetäuscht, daß viele Silikotuberkulosen und schwere Silikosen sterben, ehe sie einen Lungenkrebs bekommen.

2. Der aus dem Silikosesektionsmaterial bestimmte Lungenkrebsprozentsatz darf nicht ohne weiteres mit dem Hundertsatz gleich alter Männer verglichen werden, sondern (wegen der höheren Sterbeintensität) erst nach Multiplikation mit dem Letalitätsfaktor.

Dann ist der Lungenkrebs bei Silikose keineswegs seltener, in Dresden sogar etwas häufiger. Es scheinen aber unter den Silikosekranken nur die zum Krebs Disponierten einen malignen Tumor zu bekommen. Wenn diese Krebsaspiranten nicht vorher an einer Tuberkulose oder an Rechtsinsuffizienz des Herzens wegsterben, dann sind sie mehr zu einem primär intrapulmonalen bzw. intrathorakalen malignen Tumor disponiert als die übrige Bevölkerung.

3. Die hohe Letalität der Silikosekranken setzt natürlich nicht nur den Hundertsatz der Lungenkrebse, sondern auch den der primär extrapulmonalen malignen Geschwülste herab. Infolgedessen ist der Anteil der Lungenkrebse am Gesamtkrebsmaterial mit etwa 46% ungewöhnlich hoch. Der Prozentsatz der intrathorakalen malignen Tumoren bei Silikose beträgt sogar 58—60%.

4. Bei der Beurteilung der Häufigkeit berufsbedingter Krebse ist es also unerläßlich, die allgemeine Sterblichkeit des untersuchten Kollektivs und auch die Häufigkeit der übrigen (nicht in dem von der betreffenden

Krebsnoxe hauptsächlich betroffenen Organ lokalisierten) malignen Geschwülste zu berücksichtigen.

5. Nicht nur Silikose und Tuberkulose, sondern alle Erkrankungen mit hoher Letalität müssen bei den bisher üblichen Berechnungsmethoden negative Syntropien oder Dystropien vortäuschen, welche bei Berücksichtigung der erhöhten Letalität (also bei Bezugnahme auf die Lebenden) verschwinden oder eventuell sogar positiv werden. Dies gilt von der Kombination des Krebses mit Lues, Diabetes, Malaria, Arteriosklerose, Lebercirrhose, Perniciosa, die Mehrzahl der Nerven- und Geisteskrankheiten, kurz für alle Erkrankungen mit hoher Sterblichkeit.

Literatur

AKAZAKY, K., K. SAITO I. SATO u. Y. SATO: Autopsy findings of silicosis with special reference to tuberculous complications of the lungs. Acta path. jap. **1**, 107 (1936). — ALLEN, M. L.: Bronchiogenic carcinoma associated with pneumoconiosis. J. Industr. Hyg. **16**, 346 (1934). — ALBERTINI, A. v., E. BRANDENBERGER u. J. R. RÜTTNER: Untersuchung eines Falles von Steinhauersilikose. Schweiz. Z. Unfallmed. u. Berufskrkh. **39**, 36 (1946). — ANDERSON, G., and J. H. DIBLE: Silicosis and carcinoma of the lung. J. of Hyg. **38**, 185 (1938). — ARLIDGE, J. T.: Diseases incident to the manufacture of pottery. Brit. Med. J. **1876**, 272. — ASTORRI, P.: Cancro del pulmone in sogetto silicotico. Clinica (Bologna) **14**, 6, 473 (1953). — BAADER, E. W.: Die Quarzlunge in Südafrika. Med. Welt **1940**, 1599. — Zum Begriff der schweren Staublungenerkrankungen im Sinne der Verordnung vom 11. 2. 1929. Ärztl. Sachverst. Ztg **40**, 293 (1934). — Neue Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheiten, S. 104. Herausgegeben von ADAM u. AULER. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1937. — Die Silikose in der Schweiz. Dtsch. med. Wschr. **1949**, 187. — Der Lungenkrebs als gewerbemedizinisches Problem. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **57**, 322 (1951). — BAUER, K. H.: Das Krebsproblem. Berlin: Springer 1947. — Der Bronchialkrebs — ein Produkt inhalierter Karzinogene. Dtsch. med. Wschr. **1954**, 615. — BAUER, M.: Arbeit und Gesundheit, Heft 29. Leipzig: Georg Thieme 1937. — In JÖTTEN u. GÄRTNER, S. 72—85. Darmstadt 1950. — Persönliche Mitteilung. — BERBLINGER, W.: Zunahme des Lungenkrebses und Staublungenerkrankung. Med. Klin. **1931**, 1337. — BERGERHOFF, W.: Untersuchungen über Sandstrahlersilikosen. Arch. Gewerbepath. **7**, 156 (1937). — Die Silikose der Bergischen Metallschleifer. Arch. Gewerbepath. **8**, 339 (1939). — Das Röntgenbild der Lunge der Pliester und Trockenschleifer der Remscheider Werkzeugindustrie. Arch. Gewerbepath. **9**, 167 (1939). — BERNHARDT, A.: In JÖTTEN u. GÄRTNER, S. 317. Darmstadt 1950. — BIASI, W. DI: Schwere Silikose. In KÖNIG-MAGNUS' Handbuch der gesamten Unfallheilkunde, Bd. 2, S. 123. 1933. — Pathologisch-anatomische Begutachtung der Staublungenerkrankungen. Med. Welt **1937**, 1234. — Pathologie der Staublungen. Dtsch. med. Wschr. **1939**, 369. Die pathologische Anatomie der Silikose. Beitr. Silikoseforsch. **1949**, H. 3, 1. — Über den Standpunkt des pathologischen Anatomen bei der Begutachtung von Staublungenerkrankungen. In JÖTTEN u. GÄRTNER, S. 102. 1950. — BÖHME, A.: Die Staublunge der Bergarbeiter und ihre Beziehungen zur Tuberkulose. Klin. Wschr. **1926**, 1209. — Die Prognose der Staublungenerkrankung (Silikose). Beitr. Klin. Tbk. **84**, 119 (1934). — Prognose der Pneumokoniosen. Dtsch. med. Wschr. **1933**, 366. — BÖHME, A., u. G. LUCANUS: Nachuntersuchungen bei Staubkranken. Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1603. — Böhme, A., u. H. LENT: Silikose

und Bronchitis. Beitr. Silikoseforsch. **1951**, H. 11, 1. — Bohn, W.: Die Altersveränderungen am Lungenhilus. Virchows Arch. **318**, 289 (1950). — Burri, W.: Die Silikose der Sandsteinhauer in der Schweiz. Diss. Basel 1950. — Collis, E., and G. U. Yule: The mortality experience of an occupational group exposed to silica dust, compared with that of the general population and an occupational group exposed to dust not containing silica. J. Industr. Hyg. **15**, 395 (1933). — Cunningham, J. G.: Silicosis. Canad. Med. Assoc. J. **30**, 176 (1954). — Dible, J. H.: Silicosis and malignant disease. Lancet **19341**, 277, 982. — Dünner, L.: Pneumokoniose bei Reinigern von Schiffskesseln. Med. Klin. **1952**, 706. — Occupational disease of the lungs in boiler scalers. Brit. J. Radiol., N. S. **18**, 33 (1948). — Pneumoconiosis and tuberculosis in dockers dealing with grain and seeds. Brit. J. Radiol., N. S. **22**, 717 (1949). — Druckrey, H., u. D. Schmähl: Karzinogene Wirkung von Quarz bei Implantation an Ratten. Naturwiss. **41**, 534 (1954). — Dunner, L., and S. Hicks: Bronchial carcinoma in dusty occupations. Abservation in boiler scalers and grain dockers. Brit. J. Tbc. **47**, 145 (1953). — Ehrhardt, W.: Differentialdiagnose von Silikose und Lungenkrebs und die Frage ursächlicher Beziehungen beider Erkrankungen. Arch. Geschwulstforsch. **1**, 249 (1949). — Eickhoff, W.: In Jötten u. Gärtner, Die spezielle pathologische Anatomie der Staublunge, S. 115. Darmstadt 1949. — Feil, A.: Pneumoconiose et cancer. Présse méd. **1953**, 212. — Fine, M. J., and J. Y. Jaso: Silicosis and primary carcinoma of the bronchus. J. Amer. Med. Assoc. **104**, 40 (1935). — Fischer, W.: Die Gewächse der Lunge und des Brustfells. In Henke-Lubarsch, Bd. 3, Teil 3, S. 509. 1931. — Chronische Pneumonie und Lungenkrebs. Zbl. Path. **91**, 45 (1953). — Fischer-Wasels, B.: Das primäre Lungenkarzinom. Münch. med. Wschr. **1936**, 292. — Über die Ursachen des primären Lungenkarzinoms. Frankf. Z. Path. **49**, 143 (1936). — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 15. 1927. — Fowweather, F. S.: The silica contents of normal and silicotic lungs and its bearing on the problem of silicosis. Refractories J. **10**, 173 (1934). — Friedrich, G.: Lungenkrebs auf dem Boden peripherer Narben. Virchows Arch. **304**, 230 (1939). — Frommel, E.: Les états pulmonaires prédisponant au cancer. Rev. Méd. **44**, 31 (1927). — Fruhling, L., et A. Oppermann: Cancer pulmonaire et silicose pulmonaire. Strasbourg méd. **3**, 389 (1952). Gey, R.: Die Bronchitis deformans. Virchows Arch. **255**, 528 (1925). — Giese, W.: Quarzstaub, Schwielenlunge und Lungentuberkulose. Veröff. Gewerbe- u. Konstit.path. **6**, H. 28 (1931). — Die schwielige Induration der Lungenlymphknoten. Beitr. path. Anat. **90**, 555 (1932). — Silicium, Silikate, Silikose. Klin. Wschr. **1940**, 558. — Gough, J., u. C. S. Anderson: Zit. nach Dible. — Gräff, S.: Das Kavernenkarzinom. Seine Bedeutung für den Arzt und für die Begutachtung. Dtsch. med. Wschr. **1935**, 450. — Greinacher-Cristofari, V.: Die Mineursilikose in der Schweiz, bearbeitet auf Grund des Krankengutes der Schweizer Unfallversicherung. Diss. Zürich 1945, sowie Schweiz. Z. Unfallheilk. u. Berufskrkh. **38**, 151 (1954). — Grosse, H.: 100 Jahre Lungenkrebsstatistik des pathologischen Institutes Dresden-Friedrichstadt. Arch. Geschwulstforsch. **5**, 318 (1953). — Über die Berechnungsmethode der Häufigkeit von Kombinationsfällen zweier verschiedener Erkrankungen, erläutert am Beispiel der Syntropie Tuberculose-Krebs und Silikose-Krebs. Z. inn. Med. **10**, 358 (1955). — Güthert, H.: Lungenkrebs und Lungentuberkulose. Z. Tbk. **94**, 61 (1950). — Ärztl. Wschr. **1949**, 513. — Hampeln, P.: Häufigkeit und Ursache des primären Lungencarcinoms. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 145 (1923). — Harris, J. H.: Report of cases with carcinoma of the larynx in pneumoconiosis. J. Industr. Hyg. **16**, 351 (1934). — Holstein, E.: Silikose und Lungenkrebs. Ärztl. Sachverst.Ztg **47**, 85 (1941). — Das Schicksal im Ablauf der Silikose. Reichsarbeitsblatt 23, T. III

Arbeitsschutz 268, 1943. — Grundriß der Arbeitsmedizin, 2. Aufl., S. 260. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1949. — HUECK, W.: Morphologische Pathologie. Leipzig 1954. — HUEPER, W. C.: Environmental lung cancer. Industr. Med. Chicago **20**, 49 (1951). — HUSTEN, K.: Die Steinstauberkrankung der Ruhrbergleute. Klin. Wschr. **1931**, 506. — In JÖTTEN u. GÄRTNER, S. 149, Diskussionsbemerkung. Darmstadt 1950. — Silikotische Schwiele und Lungenkrebs. Zbl. Path. **90**, 334 (1953). — In JÖTTEN, KLOSTERKÖTTER u. PFEFFERKORN, S. 61, Diskussionsbemerkung 1954. — ICKERT, F.: Tuberkulosejahrbuch 1951/52, S. 101. Berlin: Springer 1953. — JAKOB, G., u. H. BOHLIG: Asbestoselungenkrebs. Arch. Gewerbepath. **14**, 10—28 (1955). — JÖTTEN, K. W., u. H. GÄRTNER: Die Staublungenerkrankungen. Darmstadt 1950. — JÖTTEN, K. W., W. KLOSTERKÖTTER u. G. PFEFFERKORN: Die Staublungenerkrankungen. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1954. — KAHLAU, G.: Der Lungenkrebs. Erg. Path. **37**, 258 (1954). — KENNEWAY, E. L., and N. M. KENNEWAY: The incidence of cancer of lung in coal miners in England and Wales. Brit. J. Canc. **7**, 10 (1953). — KIRCH, E.: Die oberfränkische Porzellanstaublunge in pathologisch-anatomischer Beleuchtung. Beitr. Silikoseforsch. **1953**, H. 25, 1. — Diskussionsbemerkung. Verh. dtsch. Ges. Path. **1950**, 226. KLIEMANT, G.: Silikose als Berufserkrankung in der sächsischen Porzellanindustrie. Diss. Leipzig 1952. — KLOTZ, M. O.: The association of silicosis and carcinoma of the lung. Amer. J. Canc. **35**, 38 (1939). — KOCH, O.: Der Lungenkrebs. Z. Tbk. **94**, 23 (1948). — KOELSCH, F.: Internationale Silikosekonferenz in Johannisburg. Klin. Wschr. **1931**, 910. — Handbuch der Berufskrankheiten, Bd. 1, S. 1. Jena: Gustav Fischer 1937. — Prognose und Therapie der Silikose. Beitr. Silikoseforsch. **1951**, H. 14, 17. — KOLLMEIER, K.: Silikose und Lungenkrebs. Diss. Bonn 1934. — KORTEWEG, R.: Lungenkrebs. II. Die Ätiologie des Lungenkrebses. Bellg. Tijdschr. Geneesk. **9**, 145 (1953). — LEICHER, F.: Über die Silikosis der mediastinalen Lymphknoten und ihre Komplikationen. Virchows Arch. **315**, 341 (1948). LESCHKE, H.: Die Zunahme des Lungenkrebses in einer Sektionsstatistik. Virchows Arch. **331**, 101 (1952). — LICKINT, F.: Ätiologie und Prophylaxe des Lungenkrebses. Dresden: Theodor Steinkopff 1953. — LOVELOCK, J. E.: Anthra-silicosis and bronchial carcinoma with quiescent tuberculosis. Brit. Med. J. **1939**, No 4095, 8. LUBARSCH, O.: Über den primären Dünndarmkrebs nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. Virchows Arch. **111**, 280 (1888). — LÜDERS, C. F., u. K. G. THEMEL: Die Narbenkrebse der Lungen als Beitrag zur Pathogenese des peripheren Lungencarcinoms. Virchows Arch. **325**, 499 (1954). — MEIKLEJOHN, A.: Silicosis in the potteries. Some observations based on 750 necropsies. Brit. J. Industr. Med. **6**, 230 (1949). — Silicosis in sandstone workers. Some observations based on 275 necropsies. Brit. J. Industr. Med. **6**, 241 (1949). — MEREWETHER, E. R. A.: The pneumokonioses: Developements, doubts, difficulties. Canad. Med. Assoc. J. **62**, 169 (1950). — MOGINIER, H.: Aspects de la complication tuberculeuse dans la silicose des mineurs valaisans. Diss. Lausanne 1950. — MÖLLENEY: Zit. nach ZORN. — NORDMANN, M.: Im Beruf erworbene Lungenfibrosen. Verh. dtsch. Ges. Path. **33**, 266 (1949). — PANCOAST, K. H., u. E. P. PENDERGRASS Roentgenologic aspect of pneumoconiosis and its medico-legal importance. J. Amer. Med. Assoc. **101**, 587 (1933). — PIROSZYNSKI, W.: Ätiologische Beziehungen zwischen Pleuradeckzelltumor und Silikose. Diss. Zürich 1945. — REICHMANN, V.: Schwere Silikose. In KÖNIG-MAGNUS, Bd. 2, S. 185. 1933. — REICHMANN, V., u. W. SCHÜRMANN: Der Verlauf der Silikose bei den Gesteinshauern des Ruhrgebietes nebst Mitteilung über die bisherige Beobachtungen an Gesteinshauern mit Arbeitswechsel hinsichtlich der Weiterentwicklung der Silikose. Zbl. Gewerbehyg. **22**, 121 (1935). — REJCI, F.: Klinik und Pathogenese des Larynxcarcinoms. Wien. klin. Wschr. **65** (1953). — RÖHRL, W.: Besonder-

heiten des Röntgenbildes und Verlaufs der Silikose der Elbsandsteinarbeiter. Arch. Gewerbepath. **11**, 381 (1941). — Rössle, R.: Über Narbenkrebse der Lunge. Schweiz. med. Wschr. **1943**, 1200. — Rüttner, I. R.: Kann der Silikose eine ursächliche Bedeutung für die Geschwulstbildung zugesprochen werden? Oncologica **2**, 115 (1949). — Saupe, E.: Über die Beziehungen zwischen Lungenkrebs und Staublungenerkrankung. Zbl. inn. Med. **54**, 825 (1933). — Schaffert, H.: Die Silikose in der Schweiz. Diss. München 1949. — Schmidt, F.: Silikose und Lungenkrebs. Diss. Münster 1947. — Schmidtmann, M., u. O. Lubarsch: Staubeinatmungskrankheiten der Lunge. In Henke-Lubarsch, Bd. 3/II, S. 76. 1930. Schmorl, G.: Über die Beziehungen anthracochalicotischer Lymphknoten zu Bronchialerkrankungen und die Bronchitis deformans. Münch. med. Wschr. **1925**, 757. — Schmiedeknecht, H.: Die Frage des Narbenkrebses in silikotischen Schwielen der Lunge. Diss. Münster 1953. — Schoch, H.: Silikose und Lungenkrebs. Schweiz. Z. Unfallmed. u. Berufskrkh. **47**, 318 (1954). — Schwartz, Ph.: Bronchialwandschäden durch tuberculöse Lymphknoten und ihre Beziehungen zu primären Bronchialtumoren. Beitr. Klin. Tbk. **103**, 182 (1950). — Einbrüche tuberculöser Lymphknoten in das Bronchialsystem und ihre pathologische Bedeutung. Beitr. Klin. Tbk. **110**, 106 (1952). — Schweisheimer, W.: Lung cancer of miners. New knowledge about occupational cancer. Canad. Mining J. **69**, 86 (1936). — Schulz, O.: Die Beurteilung der schweren Staublungenerkrankung nach der Verordnung vom 11. 2. 1929. Arch. Gewerbepath. **6**, 117 (1935). — Schulte, H.: Pneumokoniosen der Ruhrbergleute und Lungenkarzinom. Fortschr. Röntgenstr. **41**, 44 (1930). — Siegmund, H.: Ergebnisse pathologisch-anatomischer und pathogenetischer Forschungen auf dem Gebiete der Staublungenkrankheiten. Jkurse ärztl. Fortbildg Münch. **30**, 8 (1939). — Das Schicksal der Lunge und der Atmungswege nach Aufnahme verschiedener Staubarten. In Jötten u. Gärtner, S. 12. Darmstadt 1950. — Sladden, A. F.: The silica contents of lungs. Lancet **1933 I**, 123. — Sommer, F.: Die Silikose. Habil.-Schr. Homburg 1953. Saarbrücken: Westverlag. — Southerland, C. L., A. S. Stracken u. S. W. Simson: Zit. nach Holstein. — Spörlein, S.: Schützt die Silikose vor Lungenkrebs? Zbl. Path. **89**, 197 (1952). — Staemmler, M.: Beruf und Krebs. Verh. dtsch. path. Ges. **30**, 188 (1937). — Taeger, H.: Die Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. Berlin: Springer 1941. — Theodos, P. A., and B. Gordon: Tuberculosis in Anthracosilicosis. Amer. Rev. Tbc. **65**, 24 (1952). — Trefftz, F.: Bronchialkrebs bei Lungensilikose. Diss. Leipzig 1948. — Turmer, H. M., and W. J. Martin: Mortality and survival rates in males with silicosis or silicotuberculosis. Brit. Med. J. **1949**, No 4637, 1148. — Turner, H. M., and A. G. Grace: Mortality among males in certain Sheffields trades. J. of Hyg. **38**, 90 (1938). — Uehlinger, E.: Die acute Silikose des Sarganser Beckens. Schweiz. Z. Path. **12**, 150 (1949). — Über Mischstaubpneumokoniosen. Schweiz. med. Wschr. **1949**, 720. — Mischstaubpneumokoniose und Atelektase. Arch. Gewerbepath. **13**, 496 (1955). — Uhlig, M.: Über den Schneeberger Lungenkrebs. Virchows Arch. **230**, 76 (1921). — Veith, G.: Beobachtung eines extrapulmonalen Karzinoms (Ösophaguskrebs) als Silikosefolge. Zbl. Path. **92**, 417 (1954). — Vorwald, A. J., and J. W. Karr: Pneumoconiosis and pulmonary carcinoma. Amer. J. Path. **13**, 654 (1937). — Waitz, C.: Zur Pathologie der Lungen-Fibrosen im besonderen der Silikose und ihrer Komplikationen Tuberkulose und Krebs. Beitr. Silik. Forschg. H. 33, S. 33 (Bochum). — Wätjen, J.: Zur Pathologie der Mansfelder Staublunge. Arch. Gewerbepath. **4**, 310 (1933). — Die Mansfelder Staublunge. Nova acta Leopold. **3**, 16, 475 (1936). — Wedler, H. W.: Lungentuberculose und Krebs bei Staublungen. Münch. med. Wschr. **1943**, 296. — Persönliche Mitteilung. — Lungentuberculose und Asbestose.

Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1947. — WERNER, W.: Eine Karcinom-Sektionsstatistik. Arch. Geschwulstforsch. **5**, 334 (1953). — WESTERMANN, E.: Häufigkeit und klinische Symptomatologie des Lungenkrebses bei Silikose. Beitr. Silikoseforsch. **1951**, H. 12, 1. — WIENCKE, W.: Entwicklung und Stand der Silikose. Diss. Düsseldorf 1948. — WOLF, H.: Der primäre Lungenkrebs. Fortschr. Med. **13**, 1725 (1895). — WORTH, G., u. A. DICKMANN: Verlauf, Entwicklung und Prognose der Silikose und Silikotuberkulose im linksrheinischen Bergbaugebiet. Tuberkuloseartz **4**, 495 (1950). — WORTH, G., u. E. SCHILLER: Die Pneumokoniosen. Köln: Stauferverlag 1954. — ZORN, O.: Ergebnisse einer 12jährigen Gesteinshauerkontrolle im westfälischen Kohlenrevier. Beitr. Silikoseforsch. **1949**, H. 2, 1. Klinik und Röntgenologie der Staublungenerkrankungen. In JÖTTEN, KLOSTERKÖTTER, PFEFFERKORN, S. 265, 280. Darmstadt 1954. — ZYLMANN, F.: Ein statistischer Beitrag zur Krebshäufigkeit. Z. Krebsforsch. **58**, 236 (1953).

Dr. med. HANS GROSSE, Dresden A 21, Schaufußstraße 9

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 373—407 (1956)

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. A. Marchionini)

Das Chromatekzem (mit besonderer Berücksichtigung der ätiologischen Bedeutung des Spurenchromates)

Von

H. W. Spier, R. Natzel und G. Pascher, München

(Eingegangen am 28. Dezember 1955)

Das Chrom (Cr) selbst wie die 3- und 6-wertigen Verbindungen dieses metallischen Elementes (hier als Cr_3, Cr_6 abgekürzt) finden in der Technik eine weitverzweigte Verwendung, während die unbeständigen Cr (II)-Salze nur gelegentlich als Reduktionsmittel dienen. Die Skala der durch „Chrom" hervorgerufenen Körperschäden, ihrerseits insgesamt von erheblichem *gewerbemedizinischen* Interesse, ist ebenfalls weitgespannt; sie reicht etwa von unspezifischen Follikulitiden durch Chromstahlstaub bis zum Chromatlungenkrebs. Im Vordergrund dürften allerdings — neben toxikologischen Problemen — Ätzschäden durch Chromatstaub, mehr vielleicht noch Cr_6-bedingte Ekzeme stehen. Die Gliederung der technologischen Probleme läßt sich nicht ohne weiteres auf die der Cr_6-Ekzeme übertragen. In dieser Übersicht werden zunächst erstere orientierend besprochen, anschließend der Ursprung von Spurenchromat, dem eine erhebliche ekzemdermatologische Bedeutung zukommt; ferner wird auf die Cr_3-Cr_6-Beziehungen sowie auf die Cr_6-Analytik eingegangen. Auch im „klinischen" Abschnitt läßt sich die naturgegebene Überschneidung gewerbe- und allgemein-dermatologischer Fragen nicht ganz befriedigend auflösen. Es wurde so versucht, den Stoff von mehreren heterogenen, jedoch möglichst konkreten Fragestellungen aus anzugehen.

I. Chemische Technologie des Chroms[91, 75, 76]

Chrom selbst sowie seine Verbindungen werden so gut wie ausschließlich aus *Chromeisenstein* ($Me^{II}O \cdot Me^{III}_2O_3$. Me^{II} = Fe, Mg; Me^{III} = Cr, Al, Fe) gewonnen (Ural, Südafrika, USA, UdSSR, Neukaledonien, Südrhodesien, Griechenland, Kleinasien, Skandinavien usw.). Eine untergeordnete Rolle spielt als Ausgangsprodukt $PbCrO_4$ (Rotbleierz; Ural, Brasilien). Aus Chromeisenerz wird entweder in Elektroöfen mit Kohlenstoffzusatz Ferrochrom (2—4% Cr) gewonnen, oder aber durch Erhitzen mit Ätznatron oder Carbonat bei reichlichem Luftzutritt in Flamm- oder Ringöfen Natrium(di)chromat hergestellt, das als solches Handelsprodukt

ist oder zu 3wertigen Cr-Verbindungen reduziert wird. Der Gesamtbedarf von Chrom in Deutschland belief sich 1939 auf immerhin ungefähr 150000 t Erz[91].

Tabelle 1. *Verwendungszwecke der Chromverbindungen* *
Bei den kursiv gesetzten Angaben der rechten Spalte handelt es sich um Cr_6-Verbindungen

Lederindustrie	Gerben von Häuten. *Siehe Text.*
Chemische Industrie (einschließlich Seifenindustrie)	Verschiedene *Oxydationsprozesse* in der organischen Chemie, z. B. Chinon, Anthrachinon, Benzoesäure, Wachse, Vorprodukte für Farbstoffe. Herstellung von Kontakten (Methanol-, Isobutanol-, Ölkontakte, Aktivierung von Ni- und Cu-Kontakten), *Chromschwefelsäure für Reinigungszwecke*
Pharmazeutische Industrie	Cr_6 als *Oxydationsmittel* für Zwischen- und Endprodukte
Galvanische Industrie	*Schmuckverchromung zum Oberflächenschutz* von Gebrauchsgegenständen. Hartverchromung in der Maschinen- und Geräteindustrie
Metallurgische Industrie	Metallisches Cr in Elektroöfen zum Erschmelzen von Legierungen. Feuerfeste Steine zur Auskleidung der Formen usw.
Metallindustrie	*Bichromat zum Mattieren von Cu- und Messingblechen, als Rostschutzzusatz in Bohrölen. Zur Reinigung von Acetylen* für Schweißverfahren
Korrosionsschutz	*Bichromatisieren von Leichtmetallen, Schiffs-, Flugzeugbau*[45], Cr_6-haltige Salzlösungen bei *Kühlaggregaten, Autokühlern, Dieselloks*[35, 92], als Bestandteil von *Auftaumitteln* bei *Betonarbeiten* während des Frostes
Polierindustrie	Chromoxyd zur Erzeugung von Hochglanz
Farb- und Lackindustrie	*Zn- und Pb-Chromate* sowie Cr-grün und Cr-oxydgrün als *Lack-* und *Anstrichfarbe. Zn- und Pb-Chromate in der Buchdruckerei* für Farbdrucke. Cr-oxydgrün in der Zementindustrie sowie für keramische Farben
Technische Fette und Öle	*Gelegentlich als Bleichmittel*[76]
Textil- und Pelzfabrikation (einschl. Linoleumindustrie)	Bei *Ausrüsten und Färben von Geweben und Pelzen sowie als Faserschutzmittel*[73]. *Bei Linoleum als Härtemittel*
Graphische Gewerbe	*Siehe Text. Bichromate für Chromdruckverfahren*[25]
Photographische Industrie	*als Abschwächer* in Photolaboratorien
Armaturenfabrikation	Bisweilen *Chromgelatine*[69]
Feuerwerkerei	*Ammonium- und Bariumchromate als Zusatzstoffe*
Zündholzindustrie	*Zündmischungen (rote Streichholzköpfe)*
Holzverarbeitende Industrie	Einige *Basilite* und andere *Cr_6-haltige Salzgemische* zum Schutz des Holzes gegen Pilze usw. Als *Beizmittel*, z. B. *für Tannenholz*[76]
Milchwirtschaft	*Cr_6-haltige Konservierungsmittel* für Laboratoriumszwecke
Sonstiges	*Tinten-, Gummi*-Fabrikation[45, 79]. *Fixiermittel* (Histologie)

* Modifizierte und erweiterte tabellarische Übersicht nach Dilthey: Die Chromverbindungen in Winnacker und Weingärtner, Chemische Technologie[91].

Einzelheiten sind der jeweils angegebenen Spezialliteratur, im übrigen den zitierten Sammelwerken zu entnehmen. Lediglich einige gewerbedermatologisch wichtige Details sollen etwas ausführlicher besprochen werden.

1. Verwendung von Chromverbindungen in der Lederindustrie *

Dem eigentlichen Gerbvorgang des Corium („Lederhaut") geht bekanntlich eine Entfernung der Oberhaut nebst Haaren und der Reste des subcutanen Fettgewebes einschließlich der untersten Teile der Cutis voraus, worauf aber hier nicht eingegangen zu werden braucht (Übersicht und Literatur[76]). Während Sohlen- und Brandsohlenleder meist mit Pflanzengerbstoffen gegerbt werden, wird für Straßenschuhe fast ausschließlich chromgegerbtes Kalbsleder (Boxcalf) oder Velourleder verwendet. Arbeits- und Militärstiefel werden meist aus pflanzlich gegerbtem Rindleder gefertigt. Das industriell verwendete Leder (Treibriemen usw.) ist ebenfalls meist nicht chromgegerbt, so daß noch 1934 über 80% der gesamten Lederproduktion nicht über Chromgerbung lief[76].

Trotzdem beansprucht einerseits die Chromgerbung etwa die Hälfte der technisch hergestellten Chromverbindungen[91], zum anderen ist der Kontakt zwischen Chromleder und Haut beim Schuhtragen ja außerordentlich intensiv und findet zudem bei der gesamten Bevölkerung zivilisierter Länder alltäglich statt, so daß etwaige allergische Hautschäden durch Cr-Verbindungen, auch wenn ihre Manifestationsquote außerordentlich klein sein sollte, ein praktisch wichtiges ekzemdermatologisches Problem darstellen würden.

Es ist nun in unserem Zusammenhang äußerst wichtig, daß nur Chromi-(Cr_3)-Verbindungen Gerbeigenschaften aufweisen, d. h. Salze des 3wertigen Cr, die teils aus Ferrochrom hergestellt werden und somit unverdächtig auf Cr_6-Gehalt sind, jedoch auch — aus wirtschaftlichen Gründen vielleicht sogar überwiegend — durch Reduktion von Chromaten gewonnen werden. Chromate fällen Eiweiße erst in extrem hohen Konzentrationen (HOFMEISTER[22]). Die Bevorzugung von (basischen) Cr_3-Salzen für die Oberledergerbung mag nicht nur durch die gute Haltbarkeit und Geschmeidigkeit des Chromleders bedingt sein, sondern auch durch dessen leichte und dauerhafte Färbbarkeit mit Anilinfarbstoffen. Die Blößen nehmen bei der Chromgerbung etwa 1,5—3% Cr_2O_3 in Form basischer Cr_3-Salze auf[76].

Neben der Gerbung mit pflanzlichen Gerbstoffen (Tannine, Catechine) und Chromiverbindungen spielen Alaunweißgerbung (Al_3 an Stelle von Cr_3), Gerbung mit

* Wir sind Herrn Prof. Dr. M. GRASSMANN sowie Herrn Dipl.-Ing. ZESCHITZ (Max-Planck-Institut für Eiweiß- und Lederforschung, Regensburg) für eingehende Unterrichtung sowie Überlassung von Cr-Gerbmitteln zu herzlichem Dank verpflichtet.

synthetischen organischen Verbindungen (Phenol-, Phenolsulfosäuren-, Naphthalinsulfosäuren-, Kresolsulfosäurenkondensate mit Formol usw.), mit Fettmischungen (uralt!) usw. eine in ihrer praktischen Bedeutung unterschiedliche, überwiegend aber wohl der Herstellung von Spezialleder dienende Rolle.

Die chemischen Vorgänge beim Gerbprozeß sind offenbar komplexer und je nach Gerbmittel auch unterschiedlicher Natur. Für mehr oder weniger direkte chemische, d. h. nicht etwa nur kolloid-absorptive Bindung spricht z. B. bei der Cr_3-Gerbung, daß nur sehr kleine Cr-Mengen von kochendem Wasser aus Cr-gegerbtem Leder herausgelöst werden[76].

Chromatgehalt des Leders. Wie schon betont, weisen lediglich Verbindungen des 3wertigen Chroms Gerbeigenschaften auf. In Anbetracht der empirisch sichergestellten Tatsache, daß auch kleinste Mengen von Cr_6 bei langanhaltendem, intensivem Kontakt die menschliche Haut zu sensibilisieren, d. h. Cr_6-Kontaktekzeme auszulösen vermögen, muß auch der Frage, unter welchen Bedingungen Gebrauchsleder Cr_6-Verbindungen enthalten kann, nachgegangen werden.

a) In den durch Chromatreduktion hergestellten (basischen) Cr_3-Salzlösungen könnten kleine Mengen Chromat der Reduktion entgangen sein.

Einige Muster von Markenpräparaten erwiesen sich uns diphenylcarbazidnegativ, d. h. sie enthielten kein Cr_6, was naturgemäß nichts Verbindliches für die Gesamtheit der im Handel befindlichen Chromsalzgerblösungen aussagt.

Vom Gerber aus Bichromaten und SO_2, Bisulfiten, Traubenzucker usw. selbst hergestellte Gerbbrühen können naturgemäß leicht Reste von Cr_6 enthalten. — Bei beiden unter a) genannten Möglichkeiten ist jedoch zu bedenken, daß durch das dem Gerben folgende Auswaschen der größte Teil des ja nicht lederbindungsfähigen Cr_6 mit ausgespült werden dürfte.

b) *Chevreau*-(Ziegen-Leder) wird gegerbt, indem die Häute zunächst mit sauren Dichromatlösungen, dann mit Thiosulfat (oder Sulfiten) behandelt werden, d. h. die Reduktion $Cr_6 \rightarrow Cr_3$ erfolgt *im* Leder. Die Möglichkeit des Hängenbleibens von Cr_6 auch im gewaschenen Leder ist naturgemäß eher gegeben als bei a).

c) Sowohl mit pflanzlichen wie mit Chromgerbstoffen gegerbte Leder werden bisweilen mit Chromatlösungen *nachbehandelt*, um die anschließende Färbung zu verbessern. Bei ersteren soll das Cr_6 alsbald im Leder selbsttätig ausreduziert werden[39] (offenbar weil Cr_3 sich chemisch an noch freie Eiweißgruppen binden kann, d. h. Cr_6 aus allfälligen Cr_3-Cr_6-Gleichgewichten laufend eliminiert wird), das chromatnachbehandelte Chromleder jedoch kann offenbar durchaus Cr_6 in ungebundenem Zustand enthalten. Als höchst zulässige Menge Cr_6 wird 35 γ CrO_3 je Quadratfuß Leder angesehen[42]. Ein derart minimaler Gehalt dürfte praktisch, wenn auch nicht grundsätzlich, unbedenklich sein.

d) Zur Verbesserung der Echtheitseigenschaften gefärbten Leders erfährt dieses bisweilen eine Nachbehandlung mit chromsauren Salzen.

Ob dieser Modus beim Schuhleder eine praktisch bedeutsame Rolle spielt, wissen wir nicht.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß der „*Schweiß* der größte Feind des Leders" ist (Schweißliteratur s. [28]). Cr_3-Verbindungen des Leders vermögen sich mit Fußschweiß zu rotviolett gefärbten Chromkomplexen zu verbinden, die „ihrerseits bei empfindlichen Menschen Hautausschläge verursachen können" [65]. Auf die Frage, ob lösliche Cr_3-Verbindungen auf der Haut zu Cr_6 oxydiert werden können, wird noch eingegangen werden.

2. Chromat im graphischen Gewerbe

Engelhardt und Mayer[25] gaben 1931 einen instruktiven Überblick über diesbezügliche Zusammenhänge. 26% von 114 untersuchten Angehörigen von Hoch-, Flach- und Tiefdruckbetrieben wiesen seinerzeit oder vordem Chromatekzeme auf. Bekanntlich liegt die Verwendung von Chromaten in Lichtdruckverfahren darin begründet, daß Cr_6-Verbindungen Eiweiß nicht gerben (d. h. fällen, fixieren, unlöslich machen), wohl aber die durch Belichtung von chromathaltigen Eiweißzubereitungen (Gelatine, Gummiarabicum, Fischleim, Albumin usw.) streng in loco der Lichteinwirkung entstehenden Cr_3-Verbindungen, wodurch die Übertragung von Diapositivzeichnungen auf Metallplatten usw. zwecks Vervielfältigung ermöglicht wird. Nicht weniger als 8 Möglichkeiten Cr_6-Ekzem hervorrufender Einzelarbeitsgänge im graphischen Gewerbe werden von den Autoren genannt, was u. a. dadurch bedingt ist, daß auch zum Ätzen der Platten sowie zum Abschleifen zum Teil chromsäurehaltige Säuren bzw. Flüssigkeiten verwendet werden.

Die Fortschritte der vergangenen 25 Jahre auf den Gebieten der äußerst mannigfaltigen graphischen Gewerbe werden zahlreiche, aber kaum grundlegend entscheidende Änderungen der Zusammensetzung der benötigten Chemikalien mit sich gebracht haben. So rühmt z. B. eine Firma, den Chromatanteil der Kopierschichten von 6—9% auf nur 0,25—0,5% herabgesetzt zu haben[27]. So segensreich sich diese Reduzierung in Verbindung mit prophylaktischen Maßnahmen sicherlich auszuwirken vermag (wesentliche Reduzierung der Sensibilisierungsquote), so ist trotzdem der Auffassung nicht zuzustimmen, daß dieser Cr_6-Gehalt „viel zu gering sei, um sich nachteilig auf die menschliche Haut auswirken zu können" (Cr_6-Gehalt des Zementes maximal etwa $^1/_{10}$ des der Cr_6-ärmsten Kopierschicht!).

3. Chromat als technologisch unwesentlicher, (gewerbe)dermatologisch wichtiger Spurenbestandteil

Chromat als Spurenbestandteil des Zementes

Die im Prinzip einfachen, im einzelnen aber äußerst schwer zu entwirrenden chemischen Vorgänge bei der Zementherstellung wie insbesondere bei der Erhärtung des Zementmörtels bzw. Betons können nicht Gegenstand dieser Übersicht sein; sie sind, soweit für Ekzemfragen von Bedeutung, anderenorts von uns besprochen[85] (Zementliteratur [51, 21]).

Analytische Befunde (Tabelle 2). Der Gehalt des Zementes an *Gesamtchrom* ist durchweg recht gering. Der *Cr_3-Gehalt* scheint, soweit die spärlichen analytischen Mitteilungen ein Urteil zulassen, größenordnungsmäßig bei 1—10 mg-% (= 0,001—0,01%) zu liegen; das uns hier vorwiegend interessierende, bei erschöpfender Eluierung wohl insgesamt *wasserlösliche Cr_6* zwischen 0 und 2,5 mg-% (bezogen auf $K_2Cr_2O_7$) zu schwanken; nur vereinzelt sind höhere Werte angegeben.

Tabelle 2. *Analytische Angaben über Chromatgehalt von Zementen*

Autor	Zahl der untersuchten Zementproben	Cr_6-negativ	Cr_6-positiv	Cr_6-Gehalt in mg-%	Gesamt-Chromgehalt in mg-%	Bemerkungen
Flatt (Jaeger u. Pelloni)[41] Lausanne 1950			100%	einige mg/kg		
Spier u. Natzel[85] München 1952	67	22	45 = 65%	0,1—2,25		30 verschiedene Fabriken
Engelbrigsten[23] Christiania 1952			100%	2,0—20,0		zit. nach[61]
Skog u Thyresson[82] Stockholm 1952				0,02—2,0		
Engelbrecht[24] Kiel 1952	32	9	23 = 65%	0,14—1,4	2,9—5,8	16 Fabriken
Polano, Holland 1952				0,05—0,2		
Bonnevie[4] Kopenhagen 1952				etwa 0,05		
Ramos e Silva[74] Rio de Janeiro 1953			4 = 80%			
Hilt[37] Straßburg 1954	22	8	14 = 65%	0,2—1,5		
Denton, Keenan u. Birmingham[70] USA 1954	7	3	4 = 60%	0,003—0,7	2,6—6	
Lejhancovà u. Wolf[54] Brünn 1954	22	20	2 = 10%	0,02—0,1		
Pirilä[67] Helsingfors 1954	10			0,1		
Miescher[61] Zürich 1955	31		31 = 100%	0,05—2,2	1—10	16 Fabriken
Keil Düsseldorf 1955*	45			0,0—2,2		

* Forschungsinstitut der Zementindustrie (persönl. Mitteilung).

Die Cr_6-Bestimmung scheint, soweit wir sehen bzw. soweit angegeben ist, durchwegs mit einer der Varianten der Diphenylcarbazidmethode geführt zu sein.

Herkunft des Cr_6 im Zement. Grundsätzlich bestehen 2 Möglichkeiten: Das Zement-*Rohmaterial* kann Chromverbindungen enthalten, ferner kann aber durch *Abnutzung* von Cr-Stahlteilen der Aufbereitungs-

maschinen metallisches Chrom in das Brenngut hineingelangen, das im Brennofen zu Cr_6 oxydiert werden kann.

Chrom verhält sich, mineralogisch gesehen, wie Aluminium[75]. Es sei jedoch dahingestellt, ob etwaiger Cr-Gehalt der Ausgangsstoffe der Zementbereitung nicht auch aus (in der Natur allfällige) Fe_3-Verbindungen begleitendem Cr_3 stammen kann. Was jedoch in 1. Annäherung sehr für die Annahme einer Herkunft des Cr_6 im fertigen Zement aus Chromstahl sprechen dürfte, sind die relativ geringen Schwankungen des Cr_6-Gehaltes so gut wie sämtlicher untersuchter Zementsorten um einen recht niedrigen Durchschnittswert (s. Tabelle 2).

Detaillierte Analysen über Cr-Gehalt der *Zementausgangsprodukte* im Vergleich zum Cr_6-Gehalt des *fertigen Zementes* liegen vereinzelt vor. Von 16 Schweizer Zementen zeigten nur 8 schon im Rohprodukt einen spektrographisch nachweisbaren Chromgehalt, während alle 16 Fertigzemente sich als mehr oder weniger chromathaltig erwiesen[61]. Bemerkenswerterweise entsprechen den von Natur aus chromhaltigen Rohprodukten keineswegs besonders Cr_6-reiche Fertigzemente, wobei allerdings kaum anzunehmen ist, daß die analysierten Fertigzemente und Rohprodukte[61] jeweils völlig identisch waren. Das ist insofern von Bedeutung, als Schwankungen des Cr_6-Gehaltes derselben Zementmarke nachgewiesen sind[61,86].

Auf dem Werdegang des Zementes besteht im wesentlichen 3mal Gelegenheit einer Einschleppung von Cr-Spuren durch Maschinenabnutzung:

1. Bei Gewinnung der natürlichen Rohstoffe [Tonerde, Kalk, Sand (Kohle?)] seitens der *Baggereimer*. — 2. Beim Mischen und Zerkleinern des Brenngutes. — 3. Beim Zerkleinern bzw. Zermahlen des Klinkers. — In den Drehöfen selbst, mit deren Hilfe etwa 80% der deutschen Zemente gewonnen werden, könnte Cr allenfalls aus Cr-haltigem Schamottefutter hinzukommen; Cr-Gehalt des äußeren Ofenmantels spielt wohl keine Rolle, da der Metallmantel im Falle einer Lädierung des Futters bald durchbrennen würde. — Weitaus der größte Verschleiß dürften die Klinker-Kugelmühlen („Zylpepse") betreffen*; dieses Cr — soweit es sich nicht überhaupt lediglich um Manganstahl handelt — ist aber kaum Cr_6-Lieferant, da Cr_6 ja nur bei oxydierenden Prozessen entstehen kann. Diese Überlegungen lassen die natürliche Genese des Zement-Cr_6 wieder in den Vordergrund der Diskussion treten. Vgl. jedoch**.

Im Nachtrag zu unserem Hinweis 1952[85], daß kohlehaltiger Zement ausschließlich aus Schachtofenzement (Deutschland etwa 20%) stammen müsse (da bei diesem auch reduzierender Leichtbrand vorkommt), ist zu ergänzen, daß gelegentlich Kohle beim Zermahlen des Klinkers zur Erleichterung des Mahlvorganges zugesetzt wird, d. h. eine schwarze Haut des angemachten Zementes ist kein unbedingter Beweis eines im reduzierenden Brand gewonnenen Zements*, C-haltiger Zement kann also durchaus Cr_6 haltig sein, unbeschadet der Möglichkeit eines in bezug auf O_2 inhomogen gebrannten Zementes oder eines Mischzementes.

Die Annahme, daß das Cr_6 des Zementes *sowohl* den natürlichen Ausgangsstoffen *als auch* der Abnutzung von Cr-Stahlmaschinenteilen seinen Ursprung verdankt, dürfte, allgemein gesehen, am ungezwungensten sein; zumindest ein auch *relativ* niedriger Cr_6-Gehalt spricht wohl vorwiegend für eine Stahlabnutzungsgenese des betreffenden Zement-Cr_6**.

* Wir danken Herrn Dr. Schaupp vom Staatl. Materialprüfungsamt München für Beratung.

** Nach den Untersuchungen von F. Keil (Leiter des Forschungsinstituts der Zementindustrie Düsseldorf) ist es möglich, daß in manchen Fällen der größte Teil des Cr_6 des fertigen Zementes beim Mahlvorgang entsteht (persönl. Mitteilung).

(Anhang): Sonstige Spurenmetalle im Zement. Insbesondere Pirilä[67] hat sich mit weiteren metallischen Spurenbestandteilen des Zementes und der Frage ihrer möglichen Bedeutung für die Genese von Zementekzemen befaßt. Spektrographisch wurden neben 0,001—0,01% „Chrom" < 0,01% *Kobalt*, 0,001—0,01% Kupfer, 0,01—0,1% Mangan; Molybdän in Spuren, < 0,01% *Nickel*, 0,01—0,1% Titan und 0,001—0,001% Vanadium in einem finnischen Zement ermittelt. Die kursiv gesetzten Metalle Co und Ni können bekanntlich als Ekzemallergene auftreten. Unter 90 Zementekzematikern (davon 74 Cr_6-L.T.-positiv) reagierte 1 Patient im Läppchentest auf Ni- *und* Co, 2 nur auf Co-Salze positiv[67]. Menighini[58] sah unter 43 Zementekzematikern 25 schwach bis stark positive Kobaltsulfat-Läppchentest (bei 33 positiven Cr_6-Tests), wobei die Kombination „Co_2 +, Cr_6 —" nicht vorkam. Nickel im Fertigzement[6] könnte übrigens analog dem Cr aus Ni-Cr-Stahl der Zerkleinerungsmühlen stammen, allerdings sind solche (teuren) Legierungen für diese Zwecke nicht üblich.

Eigene Testungen (Bandmann) mit der „Metallreihe" ($Co^{\cdot\cdot}$, $Ni^{\cdot\cdot}$, $Zn^{\cdot\cdot}$, $Cu^{\cdot\cdot}$, Wolframat, Vanadat, Molybdat) insbesondere bei 20 Cr_6-Ekzematikern, darunter bislang 9 Zementekzematiker, zeitigten bis jetzt nur negative Ergebnisse.

Bei der Frage, ob diese Spurenmetalle auch ohne Berücksichtigung des Cr_6 Bedeutung für die Zementekzemgenese haben können, ist — abgesehen von der noch nicht spruchreifen Quote entsprechend positiver Epicutantests — darauf hinzuweisen, daß zwar alkalisches Milieu die Nickel- (und Kobalt)-Sensibilisierung nachweislich begünstigt[10], andererseits bei dem Spurengehalt des Zementes an Ni und Co nun doch die Unlöslichkeit der im Zement vorliegenden Ni-, Co-Oxyde oder -Silikate (im Gegensatz zum Chromat — im Anmachwasser konnte kein Ni oder Co nachgewiesen werden, wohl aber in sauren Aufschlüssen[67]) eine die Sensibilisierung hemmende Rolle spielen dürfte. Vorerst möchten wir sagen: *die alkalitoxische Wirkung wäßriger Zementzubereitungen ist Schrittmacher der Cr_6-Sensibilisierung, das bestehende Zementekzem seinerseits Schrittmacher weiterer Spurenmetallsensibilisierungen.*

Chromat als Spurenbestandteil weiterer Fertigprodukte

In gewisser Weise ein Bindeglied zwischen Cr_6-Allergien, die auf Grund eines höheren Gehaltes der Arbeitsstoffe an Cr_6 leicht erklärlich sind, und den hier zu besprechenden Sensibilisierungsmöglichkeiten stellen Cr_6-Ekzeme nach Umgang mit *Diesellokkühlwasser* (80 mg-% $K_2Cr_2O_7$) dar[92]. Ein äußerst bemerkenswertes Beispiel für die unheilvolle Wirkung oft kleinster Cr_6-Beimengungen zu Arbeitsstoffen ist ferner *Eau de Javelle*. Diese Chlorkalklaugen werden in Frankreich mit 50 mg-% (!) $K_2Cr_2O_7$ versetzt und bedingen, derart durch Cr_6 „stabilisiert", nicht weniger als 17% aller Handekzeme in Frankreich (Sidi[8]); Cr_6-freier Chlorkalk ist demgegenüber relativ harmlos (Hyperhidrose).

Hier sind insbesondere *gefärbte Textilwaren* zu nennen. In 10 von 53 geprüften Stoffproben konnte Bockendahl[2] mittels direkter Diphenylcarbazidkolorimetrie wäßriger Stoffprobeneluate Chromat (bis etwa 0,1 mg-%) nachweisen. Bei Kleiderekzemen ist mithin nicht nur nach Farbstoffallergien (Zusammenstellung s. Rajka[72]), sondern auch nach Cr_6-Allergie zu fahnden, was naturgemäß ebenfalls für bisweilen rätselhafte Kontaktekzeme der Hände bei Schneiderinnen, auch für Handekzeme von Hausfrauen gilt.

Hinsichtlich dieser nicht seltenen *Chromatallergie der Hausfrauen* und auch bei (nicht mit französischem Eau de Javelle[8] umgehenden) Wäscherinnen ist zu bedenken, daß interessanterweise neuerdings spektrographisch und colorimetrisch Ni und „Chrom" in der Größenordnung von etwa 1—10 mg-% in *Waschmitteln* festgestellt werden konnte[50], wahrscheinlich als mitgeschleppte Katalysatorensubstanzen, wie auch von anderer Seite vermutet[43], die für die rätselhaften positiven Ni- und Cr_6-Tests bei Hausfrauen usw. verantwortlich gemacht werden könnten. Diese Erklärung dürfte jedoch kaum für alle Cr_6-Sensibilisierungen von Hausfrauen oder Angehörigen von Waschberufen gelten (s. S. 382).

Die Quellen eines etwaigen Cr_6-Gehaltes von Gebrauchs-, insbesondere von *Schuhleder* wurden schon besprochen. Wenn auch von mehreren Seiten u. a. Schutzlederhandschuhe und Fußbekleidung als Ursache empirisch festgestellter Cr_6-Allergie vermutet wurden [3,10,11,69], so ist für einen großen Teil dieses Patientenkreises auf Grund der neueren Erkenntnisse *Umgang mit Zement* ätiologisch von eindeutig größerer Bedeutung. Immerhin ist es auffallend, daß nicht wenig Patienten anderer Berufsschichten mit *chronischen Fußrückenekzemen* auch nach eigenen Erfahrungen *Cr_6-testpositiv* sind. Bei einem Teil mag an Cr_6-Gehalt nicht nur von Schuhleder, sondern auch von gefärbter Berufskleidung (in Feuchtberufen) gedacht werden können. Meist erscheint aber diese Annahme reichlich gezwungen.

Zunächst sind (nicht selten terpentinhaltige) *Schuhcremes* als Cr_6-Quellen zu erwägen bzw. auszuschließen. Eigene Cr_6-Fahndung in 40 handelsüblichen *Dosencremes* aller Farbnuancen (wäßrige Phase einer kombinierten CCl_4-H_2O-Ausschüttelung) verlief allerdings negativ, was jedoch keinen entscheidenden Gegenbeweis darstellt. Einige wenige Schabselproben von *Schuhen* der Patienten mit Fußrückenekzemen erwiesen sich in eigenen Untersuchungen als Cr_6-negativ.

II. Sekundäre Chromatbildung aus Cr_3-Verbindungen

Die bekannte Tatsache, daß Chromsäure ein starkes Oxydationsmittel ist, findet ihren zahlenmäßigen Ausdruck in der Höhe des *Normalpotentials* des Cr_6, bezogen auf einmolare Konzentration und Normalwasserstoffelektrode.

$$Cr''' + 4\,H_2O \rightarrow HCrO_4^- + 7\,H^+ \parallel + 1{,}3\ \text{Volt}^{75}.$$

Aus der Gleichung ist ersichtlich, daß eine relativ sehr beträchtliche *zusätzliche* H-Ionenkonzentration der betreffenden Cr_6-Lösung erforderlich ist. Nach LUTHER (zit. EICHLER[22]) bestehen folgende Abhängigkeiten:

$[H^+]$	1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	0,2 mol. K_2CrO_4
ε (Volt)	+ 1,29	1,05	0,91	0,86	0,81	0,75	0,66	0,05 mol. $Cr_2(SO_4)_3$

Das stimmt mit der praktischen Erfahrung überein, daß Oxydationen mittels Cr_6 saures Milieu voraussetzen. In *alkalischen* (und neutralen) Lösungen ist das Chromatanion durchaus beständig. Stark alkalische Chromoxydhydrat-Suspensionen können sogar schon von Luftsauerstoff zu Cr_6 oxydiert werden[22]. Dasselbe gilt für Reaktionen ohne Ionencharakter, d. h. für Reaktionen ohne Anwesenheit von Wasser usw., wobei zu beachten ist, daß Chromate außerordentlich hitzebeständig sind, zumindest in Gegenwart von atmosphärischem Sauerstoff, ja sogar bei hohen Temperaturen ($\leqslant 1000^0$) aus Cr_3-Verbindungen bei O_2-Anwesenheit gebildet werden (s. Herstellung aus Chromeisenerz; natürliches Vorkommen von Bleichromat!). In Anbetracht der Bedeutung von Cr_6 — auch in Spurenkonzentrationen — für Induzierung oder Unterhalt von Cr_6-Ekzemen erhebt sich die Frage, ob unter physiologischen Milieubedingungen

a) *im täglichen Leben*, b) *auf der Haut*

Cr_6- aus Cr_3-Verbindungen entstehen können.

ad a): Als wichtige Quelle sekundärer Chromatentstehung muß zunächst das *Waschen von Cr_3-haltiger Buntwäsche mit Perstoffen enthaltenden Waschmitteln* angesehen werden, die im Prinzip nach folgender Gleichung verläuft:

$$2\,Cr(OH)_3 + 3\,H_2O_2 + 2\,Na_2CO_3 \rightarrow 2\,Na_2CrO_4 + 2\,CO_2 + 6\,H_2O.$$

Daß diesem Modus eine praktische Bedeutung zukommt, ergibt sich daraus, daß Bockendahl[2] bei 45% der von ihm geprüften *Bunttextilien* H_2O-*eluierbare Chromiverbindungen* feststellen konnte, ferner Perverbindungen als Waschmittelzusätze weite (wenn auch heute vielleicht schon abnehmende) Verwendung finden[26], sowie gerade Buntzeug von Hausfrauen gern selbst gewaschen wird, „um sich die Farben nicht verderben zu lassen" oder aber, weil es sich oft um kleinere Stücke („kleine Wäsche") handelt.

Der Einwand, daß H_2O_2 gegenüber Chromaten als Reduktionsmittel auftreten kann, trifft für saure Chromatlösungen wohl zu, in heißen alkalischen Flotten kommt es jedoch nicht zur Bildung von „braunen", dem Abbau zu Cr_3 vorausgehenden Perchromaten; Perverbindungen werden ja sogar zur quantitativen Oxydation von Cr_3 zu Cr_6 verwendet.

Ferner: Bei langsamer Oxydation vieler organischer wie anorganischer Stoffe bei Luftzutritt entsteht H_2O_2 in kleinen Mengen[75]; diese Reaktion wird offenbar durch *Sonnenlicht* begünstigt (Wäschebleichen auf dem Rasen!). H_2O_2 kann nun aber Cr_3-Verbindungen unter entsprechenden Bedingungen zu Cr_6 oxydieren.

*ad b): Eigene experimentelle Untersuchungen zur Frage der Cr_6-Bildung aus Cr_3**:

* Für die finanzielle Unterstützung danken wir der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsschutz e. V. Frankfurt a. M. Ausführliche Darstellung vorgesehen.

1. Bei zerstreutem Tageslicht. a) Etwa 10 cm³ einer 1%igen, auf Cr_6-Freiheit geprüften Lösung von Chromchlorid [$(CrCl_2(H_2O)_4)Cl \cdot 2\,aq$] wurde (mit NaOH) in mehreren Serien zu je 3 Ansätzen auf die p_H-Werte 4,0, 7,0, 8,5, 10,0 eingestellt und je etwa 6 Std bei zerstreutem Zimmerlicht (Laboratorium ohne Sonnenlicht) mit Luft durchperlt, anschließend aus den Lösungen bzw. $Cr(OH)_3$-Suspensionen Cr_3 gefällt, filtriert, das Filtrat mittels Diphenylcarbazid auf Cr_6 geprüft. Ergebnis: *Kein* Cr_6 *in den Ansätzen nachweisbar.* b) Wurde analogen Ansätzen jedoch je etwa 50 mg *Hautoberflächenschabsel* (von Rücken Gesunder) in nativem Zustand beigefügt, so ließ sich in der *alkalischen* $Cr(OH)_3$-*Suspension* (p_H 10.0) sowie bei p_H 4 eine *leichte* Cr_6-*Reaktion* feststellen; die Ansätze von p_H 8.5 und 7.0 waren Cr_6-negativ.

2. Unter UV-Licht. Zwei im wesentlichen dem Versuch 1. entsprechende Ansätze (p_H 4 und 8), in Quarzglas mit UV (Abstand etwa 50 cm) bei gleichzeitiger Luftdurchperlung bestrahlt, ergaben: a) *ohne* Hautoberflächenschabsel bei p_H 4 nach 45 und 90 min UV-Einwirkung zunehmend positive, bei p_H 8 und 90 min UV stark positive Cr_6-Reaktion. b) *mit* Schabsel (bei p_H 8 geprüft) eine der UV-Zeit etwa proportionale Cr_6-Ausbeute.

Ansätze mit $Cr(OH)_3$-Suspensionen teils mit NaOH + Zementeluat, teils mit NaOH allein auf p_H 12 eingestellt, zeigten nach in etwa entsprechenden Luft- und UV-Expositionszeiten stark bis sehr stark positive Cr_6-Reaktion.

Aus diesen zunächst orientierenden Untersuchungen darf gefolgert werden:

1. Bei leicht alkalischem p_H 10 sowie schwach saurem p_H kann Bildung von Spurenchromat aus Cr_3 bei genügendem Luftzutritt auf der *Hautoberfläche* in feuchtem Milieu bei zerstreutem Zimmerlicht angenommen werden.

2. Bei *UV-Lichteinwirkung* (noch nicht näher definierter Wellenlänge und Intensität), aber im übrigen analogen Bedingungen entstehen bei leicht saurem wie alkalischem p_H quantitativ bestimmbare Cr_6-Mengen, die bei bestehender Cr_6-Sensibilisierung zur Auslösung einer Cr_6-Ekzemreaktion vollauf genügen.

Hier sei darauf hingewiesen, daß *Squalen*, ein ungesättigter cyclischer Kohlenwasserstoff, im Hauttalg reichlich vertreten ist[77]. Dieses Squalen ist leicht oxydierbar, wobei neben vermutbaren anderweitigen Oxydationsprodukten mit dem Auftreten von *Squalendiperoxyd* zu rechnen ist, einer Verbindung, die auch in vitro bei Luftexposition leicht aus Squalen entsteht und der möglicherweise eine erhebliche physiologische Bedeutung zukommt[6]. Es erscheint nun durchaus vorstellbar, daß dieses *Squalenperoxyd* (oder auch Peroxyde ungesättigter Fettsäuren des Talges?) an der Hautoberfläche Sauerstoff auf Cr_3 zu übertragen vermag.

3. In Bestätigung und Ergänzung eines früheren Hinweises[86] entstehen in zementalkalischen Lösungen (p_H etwa 12) aus Cr_3-Verbindungen unter UV-Einwirkung relativ erhebliche Cr_6-Mengen.

Damit ist der in der Literatur niedergelegte Befund der Chromatentstehung aus Cr_3-Verbindungen in stark alkalischen Lösungen in Gegenwart von Luft dahingehend zu modifizieren[22], daß unter UV-Lichteinfluß dieser Prozeß schon bei einem um mehrere Einheiten tieferen p_H-Wert, d. h. höheren Wasserstoffionenkonzentration nachweisbar ist.

Diesen Ergebnissen unserer noch nicht abgeschlossenen experimentellen Untersuchungen dürfte eine nicht geringe praktische Bedeutung zukommen. Sie lassen es sehr wahrscheinlich erscheinen, daß auch ohne exogene Peroxyde unter allfälligen Lichteinflüssen aus in Textilien, Leder usw. enthaltenen Cr_3-Verbindungen auf der Hautoberfläche bei schwach sauren wie schwach alkalischen, d. h. noch weit diesseits toxischer Wirkung stehenden p_H-Werten ekzemauslösende Cr_6-Verbindungen entstehen. Als jetzt schon gesichert darf die Entstehungsmöglichkeit von Cr_6 aus Cr_3 unter (UV-)Lichteinfluß bei schwach sauren bis zementalkalischen p_H-Werten (auch) ohne Hautkontakt gelten.

Dieser nachweisbare Modus rechtfertigt nachträglich die vor dem Nachweis des Cr_6-Gehaltes des Zementes aufgestellte Hypothese der Cr_6-Sensibilisierbarkeit durch (wohl überwiegend lediglich Cr_3 enthaltende) chromgegerbte *Schutzhandschuhe* bzw. Stiefel bei Zement- bzw. Alkaliberufen. Ist diese Hypothese jetzt auch hinsichtlich der Zementekzemgenese mehr oder weniger obsolet geworden, so dürfte ihre nachträgliche grundsätzliche Rechtfertigung zur Aufklärung rätselhafter Cr_6-Sensibilisierungen bei Alkaliarbeitern (im engeren Sinne) beitragen können.

Die Cr_3—Cr_6-Gleichgewichte auf der *Hautoberfläche* liegen ohne Zweifel anders als *im* Gewebe (ohne Licht- und O_2-Einwirkung). Die Toxicologie des Cr_6 [22] zeigt, daß Cr_6 in Geweben (zu einem im einzelnen kaum bekannten Anteil) relativ rasch zu Cr_3 reduziert wird. Immerhin ist bei massiveren Chromatvergiftungen Cr_6 sogar im Urin nachweisbar (zit. nach [22]).

III. Zur Methodik des qualitativen und quantitativen Cr_6-Nachweises *

Methode der Wahl dürfte die empfindliche und recht spezifische *Diphenylcarbazid-Farbreaktion* (DPhC-R) der Cr_6-Verbindungen sein. Bei nennenswertem Cr_6-Gehalt (bei Zementsorten etwa > 2 mg-%) kann auch die bekannte, absolut spezifische, aber etwas weniger empfindliche und nicht für quantitative Kolorimetrie geeignete *Überchromsäurereaktion* zur Bestätigung herangezogen werden. Die Meinungen über die Wahl des Analysenganges gehen jedoch auseinander, wenn reduzierende Substanzen wie insbesondere Sulfide (z. B. in Zementen) mit vorliegen, die zwar im alkalischen Milieu das Chromat nicht angreifen, bei dem obligat-sauren p_H-Werten der DPhC-R jedoch stören könnten.

Zement kann Sulfid enthalten z. B. bei Gewinnung durch partiell reduzierenden Brand in alten, mit Kohle arbeitenden *Schachtöfen* (aus $CaSO_4$), sowie insbesondere durch dem Eisenportlandzement beigemischte sulfidhaltige *Hochofenschlacken*.

Es ist zwar ohne weiteres möglich, durch Vorschaltung oxydierender Reaktionen Sulfid usw. unschädlich zu machen, andererseits aber wird

* Unter Mitarbeit von Frau Dipl.-Chem. G. Pascher.

z. B. durch Persulfatvorbehandlung des Analysengutes (in Gegenwart von Silbernitrat[24, 61]) auch Cr_3 zu Cr_6 oxydiert, so daß derartige, größte Sorgfalt erfordernde Oxydationsmethoden in Wirklichkeit nicht das Cr_6, sondern das *wasserlösliche Gesamtchrom erfassen.*

Hinsichtlich des *Zementes* liegt der Einwand nahe, daß Chromiverbindungen in die primär stark alkalisch reagierenden wäßerigen Zementauszüge gar nicht übergehen. Dem ist entgegenzuhalten, daß etwaige Cr_3-Spuren im Zement in Form von *Erdalkalichromiten* vorliegen dürften, die bei Berührung mit Wasser in *Erdalkalihydroxochromite* übergehen werden. Diese sind nun keineswegs völlig unlöslich[75]. Ferner: Vergleichende Analysen mit der von uns angegebenen Methodik sowie mit einer oxydativen Methodik ergaben, daß der mit letzterer ermittelte Cr_6-Gehalt auffallend häufig parallel verschoben etwas höher lag als die mit unserer einfachen Methodik gefundenen Werte[24]. Es ist nun außerordentlich unwahrscheinlich, daß in den betreffenden Zementen ein geringer Sulfidgehalt in quantitativer Korrelation zu dem Chromatgehalt steht, es erscheint vielmehr einleuchtender, die Befunde in dem Sinne zu deuten, daß durch oxydative Verfahren allfällige Cr_3-Spuren als Hydroxochromite in Lösung gingen und in der oxydativen Endbestimmung naturgemäß als „Chromat" erfaßt wurden. — Dem Vorschlag, etwaiges Sulfid durch Zinkacetat unschädlich zu machen[37], vermögen wir nur bedingt zuzustimmen, da im alkalischen Milieu bis p_H 7 durch Zn-Ionen sowohl Sulfid wie Chromat gefällt wird; Vorteile bringt vielleicht ZnS-Fällung bei p_H 6—7.

Bei nicht zu hohem Sulfidgehalt des Zementes scheint die DPhC-R. zwar meist kaum exakt quantitativ, wohl aber durchaus *qualitativ* verwertbar zu sein, wenn erst DPhC, alsdann HCl hinzugefügt wird; die einmal gebildete Farbverbindung scheint auch dann über Stunden relativ stabil zu bleiben. — Näheres zur Cr_6-Bestimmung in *Zementen*[85]. Anwendbarkeit der Methode bei Textilien[2].

Prinzip des Analysenganges[52]. Ein aliquoter Teil (einige Kubikzentimeter) eines sorgfältig bereiteten wäßrigen Eluates (einige Kubikzentimeter) des zu prüfenden Stoffes alkalischer bis ungefähr neutraler, bei Fehlen reduzierender Stoffe auch saurer Reaktion wird mit 1 cm^3 1% Diphenylcarbazid p.a.-Lösung in Aceton (farblos, d. h. nicht zu alt zu verwenden) sowie mit 20 cm^3 HCl p.a. 10% versetzt, mit Aqua auf 100 cm^3 aufgefüllt und nach wenigen Minuten die violettrote Lösung kolorimetriert. Die Einzelmengen können bei Bedarf in ziemlichem Umfang variiert werden. Bei kleinerem Säurezusatz scheint der Farbton stabiler zu sein. *Einschleppen von laborgebundenen Cr_6-Spuren ist peinlichst zu vermeiden*, gegebenenfalls Mehrfach- oder erneute Blindanalyse! Grenze der quantitativen Cr_6-Bestimmung je nach Kolorimeter usw. um 0,1—1 γ Cr_6/cm^3 kolorimetrische Lösung.

Es *stören:* Ag, Pb, Au, Co, Zn, Ni falls > 10fache Cr-Menge. *Es stören nicht:* Fe, Molybdat < 1 mg/100 cm^3; Wolframat < 2 mg/100 cm^3. Vanadat, falls V:Cr < 1:1.

Oxydimetrisches Verfahren zur *Gesamt*-Cr-Bestimmung[52]. — Die *Chromotropsäurereaktion*[52] dürfte störanfälliger und umständlicher sein, insbesondere stört Titan (Zement!) empfindlich. —

Es ist sehr darauf zu achten, daß etwaig anwesende Perstoffe (Waschpulver!) unschädlich gemacht werden müssen, da sie ebenfalls mit DPhC

unter Entwicklung etwas hellerer (gelblichroter) Farbtöne spontan reagieren.

IV. Das Chromatekzem

1. Allgemeines. Diagnostischer Wert des Kaliumdichromat-Läppchentests

Man unterscheidet bekanntlich *allergische*, mittels epicutaner *Läppchentests* (L.T.) als solche sicherzustellende, ferner *toxisch* sowie *mikrobiell* induzierte bezw. unterhaltene Ekzeme. Bei ersteren sind individuell-disponierende Faktoren in der Regel nicht sicher nachweisbar; sie erfordern innerbetrieblichen Arbeitsplatzwechsel oder gegebenenfalls Berufswechsel, jedenfalls Vermeidung eines Kontaktes mit dem nachgewiesenen Allergen. Die Diagnose eines allergischen Gewerbeekzems (G.E.) hat mithin schwerwiegende soziale Folgen und erfordert Beachtung einer Reihe von unter sich wiederum recht heterogenen Täuschungsmöglichkeiten, wie z. B.: Der *diagnostisch ohne Zweifel wichtige, aber oft fehlerhaft angelegte oder gedeutete L.T.* wird

1. mit fakultativ toxischen Substanzen bzw. Konzentrationen durchgeführt und führt mithin zu Fehlschlüssen (Beispiel: Benzintests).

2. Ein positiver L.T. ist zwar „echt", aber als Stigma einer für das vorliegende G.E. irrelevanten Sensibilisierung ohne Bedeutung.

3. Ein positiver L.T. ist zwar berufsspezifisch, ist aber nur ein Nebensymptom bei vorwiegend toxisch oder anderweitig allergisch bedingten G.E.

4. Das Ekzem ist in das Stadium des (wohl meist mikrobiell bedingten) *chronischen Ekzems* getreten, das „sich selbst unterhält". Das heißt: *Allergenausschluß ist zwar Voraussetzung, aber nicht Garantie der Heilung.*

5. Das G.E. ist zwar allergisch bedingt, aber der entsprechende L.T. ist a) nicht angelegt worden, oder der rite und gezielt angelegte L.T. ist *negativ*, weil b) die Sensibilisierung noch nicht das ganze Integument erfaßt hat, c) weil die zur Ekzem- bzw. Reaktionsauslösung erforderliche Schwellenkonzentration an der Arbeitskontaktfläche niedriger liegt als an der Teststelle (s. Zementekzem), d) weil die Epidermis der Testregion sich zur Zeit der Testung in einem anergischen Zustand befindet.

Dieses schwer erklärbare Phänomen (5d) scheint in der Testpraxis vorzukommen, insbesondere, wenn zu früh, d. h. im akuten Ekzemschub oder wenn wiederholt schnell hintereinander getestet wird, weil der erste L.T. zweifelhaft ausfiel.

Ferner ist darauf hinzuweisen, daß (6), wahrscheinlich vorwiegend bei kontinuierlichem Kontakt, L.T. an kontaktfernen Hautregionen positiv ausfallen können, ohne daß an den Arbeitskontaktflächen ein Ekzem vorliegt. Auf diese eigentümliche Möglichkeit einer örtlichen „*Desensibilisierung*" *in loco des kontinuierlichen Kontaktes* mit dem betreffenden Ekzemallergen bei im L.T.-nachweisbarer Sensibilisierung des *nicht* in Kontakt stehenden Integuments weist insbesondere Gougerot[32] hin.

Dieses Phänomen ist naturgemäß am ehesten bei Reihentestungen ganzer Belegschaften aufzudecken (vgl.[88]). Wahrscheinlich ist bei derart stumm Sensibilisierten die Gefahr eines Ekzemausbruches vor allem bei *Wiederaufnahme der Arbeit*

nach mindestens mehrtägiger (bis mehrjähriger) Kontaktunterbrechung gegeben[32,46]; meist dürfte diese regionäre Dissoziation, deren Häufigkeit noch näherer Klärung bedarf, nicht lange bestehenbleiben; ein verläßlich positiver L.T. mit Werkstoffen ist auch beim Fehlen eines manifesten Ekzems ein Warnzeichen, das sorgfältige Nachbeobachtung der Betreffenden erfordert.

Bezüglich des Cr_6-Ekzems ist hierzu zu bemerken:

ad 1. *(Testspezifität):* Ganz allgemein gilt der wohl 1925 von PARKHURST[66] (nach [37]) eingeführte L.T. mit einer 0,5%igen Kaliumbichromatlösung als *spezifisch*, insbesondere als praktisch nie toxisch. Über einen hohen Prozentsatz unspezifischer Cr_6-Reaktionen berichteten allerdings KLAUDER und COMBES[45], auch [5]; nähere Begründung ist dem Referat leider nicht zu entnehmen. Geht man den Angaben über „unspezifisch positive" Cr_6-Testreaktionen bei „Gesunden" nach, so schrumpft die Quote dieser Reaktionen zusammen, wenn berücksichtigt wird:

a) Ein positiver Cr_6-Test bei „Nichtekzematikern" ist keineswegs unbesehen als unspezifisch anzunehmen, da eventuell jahrelang zurückliegende Sensibilisierung nicht selten ist. Ein Großteil der ätiologisch ungeklärten positiven Cr_6-Testes dürfte auf unerkannter „Spuren-Cr_6"-Exposition beruhen.

b) Bei zu hoher Testkonzentration besteht die Möglichkeit fakultativ toxischer positiver Reaktionen. Die Grenze soll bei zwar 4—5%iger Testkonzentration liegen[29], jedoch beruhen die betreffenden Grenzlegungen auf den Erfahrungen an nur 5 (!) gesunden Versuchspersonen.

Weitere Fehlerquellen: Testung mit zu großen absoluten Mengen (wir legen jeweils 0,03—0,05 cm^3 = 150 — 250 γ $K_2Cr_2O_7$ vor), oder Fehlerinterpretation von Billrothbattist-Reaktion, Überbewertung von Rötungen sofort nach Abnahme der Testpflaster uws. Allergische Reaktionen pflegen, sofern sie nicht primär sehr schwach ausfallen, sich nach 48—72 Std zu verstärken.

Unter etwa 4800 von uns getesteten Ekzempatienten (s. S. 396) können bei Anlegung sehr kritischer Maßstäbe allenfalls 18 von insgesamt 145 positiven $K_2Cr_2O_7$-Tests als unspezifisch positiv angesehen werden. (12 relative, 0,4 absolute %). Daß diese Annahme aber zu weit geht, beweist schon, daß bei den 10 (nicht in Tabelle 3 aufgenommen) „unspezifisch polyvalent positiven" Cr_6-L.T. der Cr_6-L.T. fast durchwegs nur einfach + war, d. h. schwächer als die anderen „unspezifisch positiven" Reaktionen unserer Routinereihe. Einige dieser als „unspezifisch" ausgegliederten L.T. könnten im übrigen auch Ausdruck echter Polyvalenz sein.

ad 2. *(Bedeutung positiver Cr_6-Tests für das vorliegende Ekzem)* siehe Tabelle 3.

ad 3. *(Berufsspezifität):* Bei Malern z. B. dürfte Terpentinallergie oft führen, d. h. Cr_6-Allergie die Rolle eines Nebenallergens spielen.

ad 4. *(Testausfall bei chronischem Ekzem):* Diese Möglichkeit ist bei allen Gewerbeekzemen zu beachten. Die Nichtberücksichtigung der Eigengesetzlichkeit sekundär chronischer Ekzeme *(gleich welcher primären Auslösung)* führt erfahrungsgemäß leicht zu Fehldeutungen gewerbedermatologischer Zusammenhänge und, als Reaktion darauf, zu unberechtigter Ablehnung des Epicutantests.

ad 5a. *(Testunterlassung):* Cr_6-L.T. sollten zur *Standardtestserie* gehören!

ad 6. *(Positiver Cr_6-Test, aber Ekzemfreiheit bei Cr_6-Exposition):* Einschlägige Beobachtungen liegen vor: 8,5 bzw. 10% von zur Zeit der Testung ekzemfreien, mit Cr_6-Verbindungen[25] bzw. Zement[18, 61] hantierenden Arbeitern. (Es ist jedoch zu bedenken, daß der Cr_6-Gehalt der Zemente sehr schwankend, auch praktisch null sein kann, d. h. es ist jeweils sorgfältig zu prüfen, ob der zwar Cr_6-testpositive, aber derzeit nicht ekzembefallene Zementarbeiter usw. zur Zeit der Testung überhaupt mit Cr_6-haltigen Stoffen Umgang hatte.)

Über eine wohl letztlich auf derselben Ebene liegende Beobachtung berichten Engelhardt und Mayer[35]. Arbeiter von 2 Chromatfabriken (Gewinnung von Chromaten aus Chromeisenerz) wiesen fast durchwegs typische *Septumperforationen*, offenbar durch Chromatstaub bedingt, auf, zum Teil auch *Chromatulcera* des Integumentes. Auffallenderweise fand sich aber unter den bereits 3—21 Jahre in den Fabrikanlagen tätigen Arbeitern kein Cr_6-Ekzematiker, obwohl „Gesicht und Hände während der Arbeit dauernd gelb gefärbt und die Kleider häufig mit Chromatlauge durchfeuchtet sind". Bei *Neueintretenden* wurden häufig *kurz nach Beginn* der Tätigkeit Dermatitiden offensichtlich spezifischer Natur beobachtet. Diese zur Chromarbeit sich als ungeeignet erweisenden Personen wurden sofort entlassen. — Wir möchten diese in ihrem Ausmaß geradezu paradoxe Beobachtung weniger mit einer „Frühausmerzung der Cr_6-Sensibilisierbaren" erklären, vielmehr auf die Möglichkeit einer Parallele zur „örtlichen Desensibilisierung" von dauernd mit ihrem Ekzemallergen in Kontakt stehenden Zementarbeitern usw. (s. oben) hinweisen. Die Tatsache, daß (zumindest kurzfristige) Arbeitsunterbrechung in diesem Falle nicht zur verhängnisvollen Sofortmanifestation bei Arbeitswiederaufnahme führt, mag damit zusammenhängen, daß die chromatimprägnierte Haut der Betreffenden sozusagen kontinuierlich für Nachschub des desensibilisierenden Ekzemreaktogens sorgt.

2. *Sensibilisierungszeit, Stärke und Persistenz der Cr_6-Ekzemallergie*

Versteht man unter *Sensibilisierungszeit* (S.Z.) das Zeitintervall zwischen Berufsaufnahme- und erstem Ekzemausbruch, so schwankt diese bei der Cr_6-Allergie in weiten Grenzen. Unfallcharakter tragende, d. h. innerhalb einer Arbeitsschicht erworbene *Sofortsensibilisierung* kann vorkommen, offenbar insbesondere durch Kontakt größerer Hautpartien mit konzentrierten Chromsäurelösungen oder Cr_6-haltigen, an sich schon toxisch wirkenden Laugen und Säuren [Cr_6-haltige Laugen[3], Labor-Chromschwefelsäure (eigene Beobachtung)]. Die ja auch für tierexperimentelle Sensibilisierung geltende Regel, daß Präparation mit toxisch wirkenden Konzentrationen des betreffenden Allergens die Sensibilisierung entscheidend erleichtert, oft sogar überhaupt allein herbeizuführen in der Lage ist, gilt demnach auch für das Cr_6-Ekzem. Die Länge der S.Z. ist, auf eine allgemeine Formel gebracht, umgekehrt proportional der durchaus unterschiedlichen Sensibilisierungspotenz des jeweiligen Ekzemallergens, seiner Konzentration, der Intensität des Kontaktes sowie direkt proportional dem Abwehrvermögen der Hornschicht.

Letzteres ist unter anderem abhängig von dem Permeationsvermögen der betreffenden Verbindungen (z. B. $PbCrO_4 < Na_2CrO_4$) und wird durch gleichzeitige oder alternierende Einwirkung toxisch irritierender Agentien [Laugen, Säuren (chemische Laboratorien, Galvaniseure), auch Lipidlösungsmittel (Maler)], aber auch durch Mikro- oder Makroläsionen, Pyodermien, Mykosen, *sowie zur Zeit der Cr_6-Einwirkung in loco bestehende Ekzeme anderweitiger Genese* entscheidend geschwächt. Es ergibt sich hieraus zwanglos, daß Angaben über „durchschnittliche" S.Z. von $^1/_2$ bis $^3/_4$ Jahr[25] nur cum grano salis gelten.

Bei elektrolytischer Verchromung wurde eine S.Z. von 3 Tagen[37], bei mit zum Teil primär toxisch wirkender 3%iger Chromatgelatine umgehenden Radiofabrikarbeitern eine solche von 2—4 Wochen beobachtet[69], in Zementberufen eine S.Z. von z. B. 11,5 (2—30) Jahren[61]. — Auch nach *eigenen Erfahrungen* ist die S.Z. zwar recht schwankend, steht aber doch in gewisser Korrelation zu der Berufsart; *Tage bis Monate* bei Arbeit in chemischen Laboratorien, Photolaboratorien (Chromschwefelsäure), Galvanisieranstalten, Rostschutz. *Monate bis Jahre* im graphischen Gewerbe (Druckereien, Kopieranstalten), ferner bei Bäckern, in der Textilindustrie. *Einige Jahre:* Maler. Ca. *2 — 30 Jahre:* Zementberufe.

Bei 10 begutachteten *Maurern* lag die durchschnittliche S.Z. z. B. bei 19,6 Jahren (!) (10—33 Jahre), bei Einzelfällen betrug sie jedoch nur 2—3 Jahre. Diese auffallend lange S.Z. bei Angehörigen der zementverarbeitenden Berufe ist zwanglos durch die Geringfügigkeit des Cr_6-Zementgehaltes erklärbar und steht andererseits mit der Erfahrungstatsache im Einklang, daß das Zementekzem längere Zeit, überwiegend sogar mehrere Jahre, zunächst unterschwellig bleibt, daß aber die Schwere des Krankheitsbildes wohl als Folge eines Circulus vitiosus nicht selten in den letzten Wochen vor der jeweiligen stationären Aufnahme bzw. Meldung jeweils rapid zugenommen hat.

Sensibilisierungsstärke. Offensichtlich ist hochgradige ekzematöse Cr_6-Überempfindlichkeit keineswegs selten. Wiederholt finden sich Angaben über eine $K_2Cr_2O_7$-L.T.-Schwellenkonzentration von 0,01% und darunter[41, 61, 74]. Allgemein gesehen, sind L.T. jedoch nur mit Einschränkung quantitativ auswertbar. So weist Miescher[59] mit Hilfe der Lichterythemschwellenmethodik nach, daß die Hornschichtdicke einen unterschiedlichen, aber für wohl die meisten Testsubstanzen ganz erheblichen Einfluß auf die Schwellen-Testkonzentrationen hat. Diese *fast stets übersehene Tatsache* wurde neuerdings in eingehenderen Untersuchungen mit Hilfe der sog. Klebfilm-Abrißmethode (Wolf, Szakall, Pinkus) von uns bestätigt[87]. Verdünnt man die den Allergenzutritt zum reagierenden Epithel erschwerende Hornschicht der meist gewählten Rückenfläche (etwa 8—20 μ Durchmesser) auf größenordnungsmäßig die Hälfte, so sinkt die Schwellenkonzentration auf durchschnittlich etwa den 30. Teil — für Chromat, wie auch Marfanil usw. — ohne Einbuße an Spezifität[87].

Man kann so bei einigermaßen stark positivem Ausfall des Routinetests spezifische Abrißreaktionen noch auf 0,5 γ/cm² Chromat sehen und, was wichtiger ist, bei vordem negativen Routinetests schon bei Vorlage 2stelliger γ-Mengen positive Reaktion an nie befallenen Hautarealen erzielen, deren Spezifität durch 25 negative Abrißkontrolltests und negativen Ausfall von selbst im Abrißtest unterschwelligen Konzentrationen bzw. Mengen doppelt gesichert ist. (Wir legten sowohl im Abrißkontroll- wie Patienten-Test grundsätzlich abgestufte Konzentrationstestreihen auf ein und derselben Abrißfläche zwecks „quantitativer" Auswertung an).

Bedenkt man, daß die Arbeitskontaktfläche zwar oft eine sicherlich mehrfach größere Hornschichtdicke aufweist, aber von Fissuren, Mikrotraumen usw. durchsetzt ist, so erscheint die Forderung, daß die Cr_6-Konzentration des Arbeitsstoffes nicht unter der Schwellenkonzentration des kontaktfernen Cr_6-Läppchentests liegen dürfe, ohne Zweifel nicht gerechtfertigt. Weiteres s. S. 393.

Cr_6-Allergiepersistenz. Einmal erworbene ekzematöse Cr_6-Allergie kann lange bestehenbleiben. Aus den (leider recht spärlichen) Ekzemallergiekatamnesen seien diesbezügliche Angaben aus neuester Zeit referiert.

Nielsen u. Bang[62] testeten 188 L.T.-positive Ekzematiker nach 15—19 Jahren mit denselben Ekzemallergenen zur Kontrolle. Bei etwa 60% der Patienten waren früher positive L.T. nunmehr negativ. Klammert man allerdings fakultativ toxische Substanzen wie Perboratwaschpulver, Heftpflaster, braune Seife, Kohlen- und Holzteer aus, so war die Ekzemallergie (teils mit, teils ohne entsprechende Exposition in der Zwischenzeit) im L.T. immerhin bei 59/128 = 46% der Patienten in derselben oder auch verminderten Stärke nachweisbar. Von 8 Cr_6-L.T. erwiesen sich 4 (50%) als nach wie vor als positiv (höhere Quoten persistierender positiver Tests bei Primel-, Sublimat-, Nickel-Perubalsamallergie).

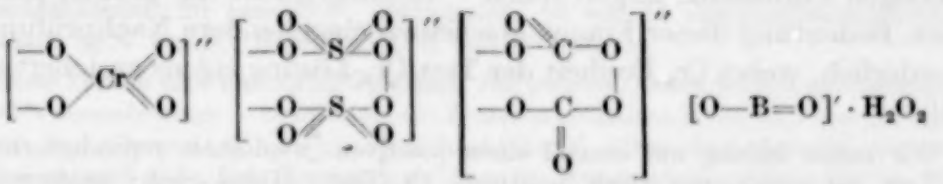
Einer Quote mindestens 15jähriger Allergiepersistenz von „nur" 50% kommt nun unseres Erachtens in gewerbedermatologischer Hinsicht eine *mehrfach größere* Bedeutung zu, als der wohl nicht zu bestreitenden Tatsache, daß eine einmal erworbene Ekzemallergie nicht immer lebenslänglich bestehenzubleiben braucht; selbst in letzterem Fall muß immer die Gefahr einer *verkürzten Resensibilisierungszeit* im Auge behalten werden[46].

3. Zur Frage der Gruppenreaktionen auf Chromate, Persulfat, Perborat und andere Perstoffe

Bonnevie[3] beobachtete bei 9 von 34 Cr_6-Ekzempatienten das gleichzeitige Bestehen positiver L.T. auf *Perborat*waschpulver und ventiliert die These, ob die Ursache dieser Reaktionskombination in der beiden Stoffen eigenen Oxydationsfähigkeit liegen könne, d.h. ob beide Substanzen die Bildung einer identischen reaktogenen Substanz in Form eines epidermidalen Oxydationsproduktes bedingen könnten. Andererseits wurde offenbar überzufällige Kopplung von *Persulfat-* und *Chromat*allergie gefunden, die zu ähnlichen Fragestellungen Anlaß gab[63].

In unserem eigenen Patientengut sahen wir zwar unter Bäckern, die — auch heute noch — nicht selten gegen Persulfat positiv reagieren, auch einige auf Cr_6 positive Ekzempatienten, aber nicht beide Reaktionen gleichzeitig positiv (Perborat wurde nicht geprüft).

Wenn auch Perstoffe und Cr_6-Verbindungen Oxydationsfähigkeit in der Tat gemeinsam haben und die Möglichkeit entsprechender Gruppenreaktionen in oben angegebenem Sinne nicht von der Hand zu weisen ist, so sei darauf hingewiesen, daß Chromat, in wäßriger Lösung auf die Haut gebracht, mehrere Tage dort mittels der Diphenylcarbazidreaktion als solches nachgewiesen werden kann, während sämtliche Perverbindungen ihren Persauerstoff mehr oder weniger schnell abgeben, ferner, daß die Strukturen der genannten und verwandter Verbindungen z. T. recht unterschiedlich sind:



Chromat	„Persulfat" (Peroxy-disulfat)	„Percarbonat" (Peroxycarbonat)	„Perborat" (Boratperoxyhydrat)
I	II	III	IV

Die Verbindungen II bis IV sind Derivate des Wasserstoffperoxyds; dieses wird aber aus III und IV in wäßrigen Lösungen der betreffenden Salze derart leicht in Freiheit gesetzt, daß sie als Mischlösungen von H_2O_2 und den betreffenden einfachen Salzen aufgefaßt werden können. Aus II wird zwar H_2O_2 technisch oft hergestellt, das Anion als solches ist aber beständiger als (formal analog gebautes) III, z. B. ist II auch als Säure ($H_2S_2O_8$) bekannt. Auf der *Hautoberfläche usw.* dürfte bei physiologischen Bedingungen die Oxydationskraft des Persulfates, aber auch des H_2O_2 usw. der des Chromates bedeutend überlegen sein. — Andererseits ist von Gruppen-L.T.-Reaktionen gegen Persalze + H_2O_2 (einschließlich $KMnO_4$[25]) empirisch nichts bekannt geworden, wiewohl sie viel eher zu erwarten wären als solche gegen Chromat einerseits und die Persalze in ihren verschiedenen Formen zum anderen. Wir möchten aus den vorgetragenen Gründen der Annahme der Existenz einer echten — d. h. physiologischen, nicht etwa berufsbedingten — Gruppenallergie gegen oxydierende Substanzen mit großer Reserve gegenüberstehen.

Erwähnt sei noch, daß Ekzemallergien gegen das sog. *Permanganat* nicht bekannt geworden sein dürften (was mit seinem Abbau auf oder im Strat. corn., d. h. vor Erreichen des lebenden Epithels zusammenhängen wird), sowie daß epicutane Persulfatallergie bemerkenswert schnell erworben werden kann (jugendliche Bäcker[36, 63]), aber oft auch nur relativ kürzere Zeit nachweisbar ist[62, 93].

4. Gibt es eine Ekzemallergie gegen Cr_3-Verbindungen?

Autoren mit umfangreichen Testerfahrungen betonen auf Grund eigener Nachprüfungen übereinstimmend, daß die Chromallergien sich ausschließlich auf Cr_6-Verbindungen beziehen[3,16,40,48]; eine Ansicht, die wir auf Grund von bislang 152 Cr_3-Tests [1,25% Chromichlorid ($(CrCl_2\,aq_4)\cdot Cl'\cdot 2\,H_2O$)-Lösungen, mit Bandmann], darunter 13 Cr_6-Ekzematiker, durchaus teilen. Ausgeschlossen ist naturgemäß die Existenzfähigkeit von Cr_3-Allergien nicht, wiewohl homologe, technisch vielfach benötigte Fe_3-Verbindungen als Ekzemallergene unseres Wissens nicht beschrieben sind. — Umso auffallender ist die jüngst publizierte Angabe, daß etwa 40% aller auf Chromat positiv reagierenden Patienten positive Epicutantests mit 1,25% Chromichloridlösung, d. h. einem 3wertigen Chromsalz, zeigen sollen[2]. In Anbetracht der großen praktischen Bedeutung dieser Fragen erscheinen eingehendere Nachprüfungen erforderlich, wobei Cr_6-Freiheit der Test-Cr_3-Lösung eigens gesichert sein muß.

Wir sahen bislang nur einmal einen positiven, wiederholt reproduzierbaren Cr_3-Test bei gleichzeitig stark positivem Cr_6-Test. Histologisch: epidermidale (allergische) Bläschenreaktion neben auffallender Mitbeteiligung der Schweißpori und epidermidalen Schweißausführungsgänge.

Vorerst dürfte unter den (2)3,(5)-6-wertigen Cr-Verbindungen praktisch nur letzteren allergogene Fähigkeit zuzuschreiben sein. — Allerdings ist auf Grund unserer oben mitgeteilten Untersuchungsbefunde betreffend $Cr_3 \rightarrow Cr_6$ damit zu rechnen, daß Cr_3-haltige Stoffe in den Kreis der von Cr_6-Sensibilisierten zu meidenden exogenen Noxen einzubeziehen sind, Befunde, die die bislang chemisch-technologisch oft gezwungen anmutenden, klinisch aber bisweilen sehr naheliegenden Zusammenhänge zwischen Cr_6-Ekzem und supponierbar Cr_6-freiem Cr_3-Leder in einem neuen Licht erscheinen lassen.

5. Das Zementekzem

Die klinischen Bilder des Zementekzems (Z.E.) sind mannigfaltig. Abgesehen von zum Teil „Vogelaugen"-artigen Ätzgeschwüren nach intensivem Kontakt mit Ätzkalk kann man mit Burckhardt[11] u. a.[7] unterscheiden:

1. Lokalisierte, polymorphe, ekzematoide und erosive Frühschäden.

2. Lokalisierte, subakute bis oft gemischt-vesiculöse, infizierte chronische Kontaktekzeme.

3. (Nicht allzu häufige) sekundär disseminierte Ekzeme (bei denen auf Vorliegen einer seborrhoischen Komponente als begünstigenden Faktor geachtet werden sollte).

Stadium 1 — oft dem Arzt nicht zu Gesicht kommend — scheint noch weitgehend durch Hautschutz und -pflege reversibel zu sein, auch Ekzematiker des 2. Stadiums kommen erfahrungsgemäß oft erst recht spät in fachärztliche Behandlung, offenbar wegen langer Beschränkung des Ekzems auf Kontaktflächen und langsamer Progredienz.

Die ganz auffallend häufige *Chromatsensibilisierung* des Zementekzematikers ist ein treffendes Beispiel für die nicht vereinzelt dastehende Beobachtung, daß die allergisierte Haut ein außerordentlich empfindlicher Detektor von Spurenstoffen sein kann, sensibler oft als chemische Analysen oder als etwa der Geruchssinn (Lorbeeröl-Ekzem). — Daß Cr_6-Ekzemallergie und Zementekzem weit überzufällig oft kombiniert auftreten, wurde viele Jahre vor dem analytischen Nachweis von Cr_6 in Zement von mehreren Autoren als unerklärbares Phänomen aufgedeckt. SCHREUS u. BÜRK[78] z. B. sahen 1944 bei 23 von 55 gutachtlich untersuchten Maurern positive Cr_6-Tests (vgl. BONNEVIE 1939).

Weitere Beispiele. Schweiz: 100% von 33 ekzemkranken Maurern[59], 39 von 42 ekzemkranken Maurern[61], 95% von 100 Ekzematikern, ganz überwiegend Zementberufe, Rest anderweitige Cr_6-Berufe[49]. *Italien:* 77% von 44 Zementekzematikern[56]. *Tschechoslowakei:* 20 von 28[54]. *Frankreich:* 10 von 14 Zementekzematikern[37]. *Finnland:* 82% von 90, *Brasilien:* 95% von 15 Maurern.

Diese Zahlen sind nur Anhaltspunkte. *Die wahren Quoten dürften fast durchwegs an 100% herankommen* — es sei denn, die Zemente enthalten keine oder nur geringste Spuren von Chromat (überwiegend Schachtöfen?). Dies darf deshalb vermutet werden, a) weil nicht jede Zementdermatose ein Zementekzem sein muß, die Ausklammerung von *Pyodermien, Mykosen, seborrhoischen Ekzemen* usw. aber auch für den Erfahrenen bisweilen nicht ganz einfach ist (s. S. 400), b) im Hinblick auf den bereits allgemein besprochenen, unten nochmals speziell für das Zementekzem ventilierten Einfluß der Hornschichtdicke usw. auf den Testausfall.

Bemerkenswerterweise schloß schon 1936 MIESCHER[58] aus eingehenden histologischen Studien auf ein noch unerkanntes Allergen im Zement, da bei feingeweblich untersuchten positiven Zementtests neben der kalkbedingten toxischen Achromasie der oberen Epithellagen allergiecharakteristische intraepitheliale Bläschenbildung beobachtet werden konnte. Erst 1950 wurde Chromat von JAEGER und PELLONI[41] in Zementen als solches nachgewiesen, 1952 von uns eine den praktischen Erfordernissen genügende, einfache analytische Methode zum quantitativen Cr_6-Nachweis eingehend beschrieben[85].

Die Auffassungen über die *Bedeutung der im Zement enthaltenen Cr_6-Spuren für die Pathogenese des Zementekzems* gehen noch auseinander. (ablehnende Stimmen z. B.[5, 56]). Die Ablehnung basiert meist auf 2 Argumenten. 1. Gesetzt den Fall, daß Cr_6-Spuren verantwortlich für das Zementekzem sind, so müssten Tests bei Cr_6-sensibilisierten Zementekzematikern mit Cr_6-haltigen Zementen positiv, solche mit nachweislich Cr_6-freien Zementen ceteris paribus negativ ausfallen. Die erhobenen Befunde zeigen nun, daß zwar in der Tat eine gewisse Konkordanz besteht, aber von einer eindeutigen Parallelität keine Rede sein kann.

Im eigenen Testgut stehen etwa $^2/_3$ Korrelationen $^1/_3$ Diskrepanzen gegenüber, d. h. bei 15 Patienten mit Cr_6-positiven Zementekzemen gaben Cr_6-haltige Zementsorten (25% Aufschüttelung) im Läppchentest positive, Cr_6-freie Zementsorten negative L.T., bei 8 Patienten waren derartige Beziehungen undeutlich oder gar

invers. Miescher und Mitarbeiter[61] sahen 18 positive, 3 negative Korrelationen, ferner reagierten 11 Patienten auf beide, 10 Patienten auf keine der beiden Zementsorten. Hinsichtlich der Cr_6-Schwellenwerte ($K_2Cr_2O_7$ in Puffer pH 12,5 gelöst) in bezug auf den Cr_6-Gehalt der Zementsorten bestanden kaum noch Korrelationen[61].

Unseres Erachtens dürfen aber die Ergebnisse derartiger vergleichender Tests nicht überbewertet werden, da die Läppchentests nur mit großer Einschränkung quantitative Aussagen gestatten. Um Wiederholungen zu vermeiden, wird auf S. 389 verwiesen. Hier nur ergänzend: wäßrige Zementsuspensionen stellen gesättigte Calciumhydroxydlösungen von praktisch unerschöpflicher Pufferkapazität dar, deren p_H-Wert (> 12) im Grenzbereich der Hauttoleranz liegt. Testungen mit Zementaufschüttelungen würden obligat toxisch positiv, d. h. unverwertbar ausfallen, wenn nicht schon nach wenigen Stunden — trotz bester Abdeckung — das Anmachwasser ab- oder eingedunstet wäre. Die in dem im Läppchentest vorgelegten, bald trocken werdenden Zement enthaltenen alkalischen Valenzen dürften sich jedenfalls nur zu einem mehr oder weniger kleinen Teil mit den Substanzen der Hautoberfläche chemisch auseinandersetzen. Schon hierdurch wird genügender Kontakt der im Zement sozusagen eingemauerten Cr_6-Spuren mit der Haut in Frage gestellt. — Würde nun aber — in dem Bestreben, die allfälligen Mikroläsionen der Arbeitskontaktflächen auf der Testfläche nachzuahmen — eine Hornschichtverdünnung der zementtestexponierten Hautregion z.B. mittels Klebstreifenabrissen (s. S. 389) herbeigeführt werden, so wäre ebenfalls obligat toxische Wirkung derart präparierter Zementtests, gleich, ob mit oder ohne Cr_6, zu erwarten. Es erscheint uns, kurz gesagt, von einem Läppchentest mit gemischt toxisch-allergischen Reaktogenen zuviel verlangt, mit seiner Hilfe mehr als qualitative oder, bestenfalls, grob orientierende quantitative Aufschlüsse ermitteln zu können, selbst bei der Erfüllung der (ebenfalls unnötig einengenden) Annahme einer gleichmäßigen Stärke der Cr_6-Sensibilisierung des gesamten Integumentes. Uns erscheinen die beobachtbaren Konkordanzen zwischen L.T.-Cr_6-Schwellenkonzentrationen und Zement-Cr_6-Gehalt eher erstaunlich zu sein als die in den Vordergrund gerückten Diskordanzen.

Eine im Routine-L.T. z. B. bei 0,01% $K_2Cr_2O_7$ liegende Schwellenkonzentration bedeutet eine Dichte von beiläufig 5 γ $K_2Cr_2O_7/cm^2$. Diese Dichromatmenge mag durchschnittlich in 500 mg (!) Zement enthalten sein. Es ist wohl durchaus anzunehmen, daß mehr als $^1/_2$ g Zement mit 1 cm^2 Hautoberfläche der Hände und Unterarme bei beruflicher Zementarbeit in effektivem Fließkontakt steht. Wir möchten sogar, im Gegensatz zur landläufigen Ansicht, annehmen, daß entweder der beträchtlich größere Durchmesser der Hornschicht der Arbeitskontakthaut oder/und eine fast durchwegs vermutbare *partielle lokale Desensibilisierung* die Ursache für die scheinbare Konkordanz einiger Zement-Cr_6-Gehalte und entsprechender L.T. ist. Fielen diese beiden Momente weg, so würden die dann unseres Erachtens mit Sicherheit zu erwartenden beträchtlich größeren bzw. zahlreicheren Diskordanzen den nicht die Vielzahl der reaktionsmodifizierenden Faktoren berück-

sichtigenden Beurteiler zu der Auffassung verleiten, daß von einer ekzematogenen Wirksamkeit des Zement-Cr_6 unter keinen Umständen die Rede sein könne.

2. Insbesondere durch BURCKHARDT[12] und seine Schule (z. B.[90]) ist eine gewisse *Alkaliabwehrschwäche* bei vielen Ekzematikern, darunter auch, im statistischen Durchschnitt, bei Zementekzematikern mit Hilfe des n/80-NaOH-Neutralisationstests sowie insbesondere der NaOH n/2-Resistenztests empirisch ermittelt worden.

Mißt man dem Ausfall der OH-Resistenz eine ausschlaggebende Bedeutung bei, so erscheint die Gleichung Zementekzem = Cr_6-Ekzem gewissermaßen als *Überdetermination*. — Allerdings ist das sog. toxische Ekzem, das primär alkalitoxische Zementekzem eingeschlossen, viel schwerer auf rationelle Grundkonzeptionen zu bringen, als das allergische Ekzem. Man kann formulieren: es bleibt abzuwarten, was überhaupt vom toxischen Ekzem übrigbleiben wird, wenn die Bedeutung des sekundär mikrobiell-allergischen Faktors für die Ekzempathogenese voll eruiert sein wird. — Der Anhänger der Chromat-Allergiehypothese könnte andererseits geltend machen, daß für ein toxisches Ekzem die Anlaufzeit des Zementekzems auffallend lang (viele Jahre!) sei, vor allem im Hinblick auf die stets gleichbleibende Zusammensetzung der Noxe [gesättigte $Ca(OH)_2$-Lösung]. Auf dem Boden der These eines mikrobiellen Unterhaltes des (dann alkalitoxisch nur *induzierten*) Zementekzems stehend, kann man andererseits der antimikrobiellen Wirksamkeit von Kalkmilch und Zementsuspensionen eine Art Bremswirkung auf die mikrobielle Sensibilisierung (nicht Pyodermisierung!) zuschreiben und zum Teil die lange Latenzzeit damit erklären, womit auch das durchschnittlich relativ späte Auftreten des „disseminiert-chronischen" Zementekzems[11] als Zeichen einer mikrobiellen Streuphase vereinbar wäre. Sieht man andererseits in den Alkaliresistenztests repräsentative Modellexpositionen, so wird man nicht umhin können, tiefgreifende Strukturverschiedenheiten der Epidermis, zumindest der Hornschicht des gesamten Integumentes, zwischen (Alkali-)Ekzematiker und Nichtekzematiker anzunehmen. —

Es erscheint verfrüht, eindeutig Stellung zu beziehen. Die Erleichterung der Sensibilisierung durch alkali-toxische Einflüsse dürfte jedenfalls auch dadurch nicht widerlegt sein, daß entsprechende, wenn auch unterschiedlich angelegte Modelltests mit Chromaten in alkalischen Lösungsmedien durchaus nicht regelmäßig eine Herabsetzung der Cr_6-Schwellenkonzentration ergaben[61, 86]; im übrigen dürfte, unbeschadet der ätiopathogenetischen Meinungsverschiedenheiten, über die Bedeutung der Cr_6-Allergie für die gewerbedermatologische *Prognose* der Zementekzeme (s. S. 402) kaum Zweifel bestehen. Mit der früher formulierten Auffassung des Zementekzems als „Zweiphasenekzem"[86] scheint uns nichts präjudiziert zu sein. Allerdings möchten wir jetzt, beeindruckt

durch das Positivwerden von im üblichen Läppchentest noch negativem Cr_6-Test bei Hornschichtverdünnung des Testareals, vermuten, daß die Cr_6-Allergisierung sich recht bald nach erster Ekzemmanifestation ausbildet, was letztlich eine mehr oder weniger obligate Cr_6-Sensibilisierung des Zementekzematikers im engeren Sinne (Stadium 2, s. oben) bedeutet. Vereinzelt sahen wir Cr_6-Allergie bereits im späten Stadium 1.

6. Eigenes Patientengut (s. Tabelle 3)

1950—1955 wurden bei 4800 ambulanten und stationären Ekzempatienten im Rahmen einer epicutanen Läppchentest-(L.Z.)-Standardreihe *insgesamt 145 positive Kaliumdichromat* (0,5%)-*Tests* = 3% ermit-

Tabelle 3. *Eigenes Patientengut*

Cr_6-Sensibilisierung erworben					Cr_6-Sensibilisierung hat getestetes Ekzem verursacht				
im Umgang mit bzw. Beruf	sicher	wahrscheinlich	möglich	Bemerkungen	sicher	wahrscheinlich	möglicherweise	sicher nicht	Bemerkungen
	1	2	3		4	5	6	7	
Zement	40	1	—		34	5	1	1	
Chemikalien . . .	13	—	—	einschl. Chromschwefelsäure	10	2	1	—	
Malerfarben . . .	9	3	1		2	3	7*	1	* 6mal Terpentin führend
Graphische Gewerbe	6	—	—		5	1	—	—	
Galvanisieren . . .	5	—	—		3	2**	—	—	** Ni+
Textilien	6	1	1	1mal Linoleum	4	2	2	—	
Metallverarbeitung	1	6	1		—	3	4	1	
Holz	1	1	3	Imprägnation, Beizung	1	1	3	—	
Bäckerberuf . . .	2	2	—	Ursache unbekannt	1	1	3	—	
Waschmittel . . .	—	6	5	Haus- und Putzfrauen ohne „Beruf"	1	3	6	1	
Sonstiges	—	2	—	Kampfstoffentgiftung, Beizen	—	1	1	—	
	83	22	11	116	61	24	28	4	
Gänzlich unbekannt				8		1	1	6	
Gesamtzahl . . .				124	61	25	29	10	
Prozent	67	18	9		48	20	24	8	

telt. Bei Ausschluß von 10 mehr oder weniger wahrscheinlich unspezifisch polyvalent reagierenden Patienten sowie von 11 Patienten wegen ungenügender Cr_6-Test-Unterlagen resultieren 124 Ekzempatienten, deren Cr_6-Allergie hinsichtlich Genese und Bedeutung für das zur Zeit der Testung bestehende Ekzem in Tabelle 3 näher aufgeschlüsselt ist. Bemerkenswerterweise ist sowohl die Zahl der mehr oder weniger unspezifisch polyvalent positiven Patienten (10) sowie die der Patienten mit unkanntem oder doch nur zu vermutendem Sensibilisierungsmodus (8 bzw. 11) im Vergleich zur Gesamtzahl der Getesteten gering (0,25% bzw. insgesamt etwa 0,75%), womit auch nach unseren Erfahrungen dem Dichromat (0,5%)-Test eine hohe Spezifität zukommt. Abgesehen von iatrogenen Allergenen (*Marfanil*, *Anaesthesin*) weisen *Chromat* und *Terpentin* in unserem Patientengut des genannten Zeitraumes die höchsten, untereinander fast die gleichen Quoten positiver Tests auf.

Offensichtlich können nur $^{60}/_{124}$, d. h. etwa 50% der positiven Cr_6-Tests als *genetisch bedeutungsvoll* für das jeweils getestete Ekzem bezeichnet werden (Tabelle 3, Spalte 4); der Anteil der Patienten mit sicher *nachweisbarem Cr_6-Sensibilisierungsmodus* liegt etwas höher (Spalte 1 = etwa 65%). Sensibilisierung und Ekzemauslösung sind eben nicht selten heterogener Natur.

Beispiele: a) Bauarbeiter wird später Maler. — b) Malerarbeit im Krieg führt offenbar zu damals latenter, später aber manifester, starker, monovalenter Cr_6-Sensibilisierung, die ihrerseits einem rätselhaft chronischen, wahrscheinlich durch Zündhölzer (rote Köpfe enthalten viel $K_2Cr_2O_7$) unterhaltenen, eigentümlich multiloculären Handekzem im Arztberuf (!) zugrunde lag. — c) Angehöriger eines metallverarbeitenden Berufes leidet an rezidivierendem, wahrscheinlich jetzt mikrobiellem, chronischem Handekzem ohne Umgang mit Cr_6-Stoffen usw.

Rund $^1/_3$ der positiven Cr_6-Tests stellen Angehörige der *Zementberufe*. Läßt man von den mit Verdacht auf Zementekzem anfallenden Patienten solche mit im Verlauf der Behandlung bereinigten Diagnosen (insbesondere Mykosen, Pyodermien, Seborrhoe, anderweitigen Ekzemallergien) unberücksichtigt, zählt aber Patienten hinzu, die sich im Abrißtest, d. h. nach Hornschichtverdünnung der Testregion als echt, wenn auch schwächer gegen Cr_6 sensibilisiert erwiesen, so reagierten nur um etwa 5—10%, wenn nicht weniger, Ekzematiker mit einem Zementberuf Cr_6-negativ (Einzelheiten[85-87]).

Ein weiteres Drittel der Cr_6-Patienten rekrutiert sich aus solchen mit Umgang mit *Chemikalien*, *Malerfarben*, *graphischen Betriebsstoffen*. — *Chromschwefelsäure*, benutzt zum Reinigen von Laborglas, ist *ein heimtückischer Sensibilisator* (4 sichere Fälle unter Laborhilfskräften wie Putzfrauen!).

Bezüglich der auch bei uns nicht seltenen Hausfrauen-Cr_6-Allergie wird auf Abschnitt II verwiesen. [Ob nicht auch die rätselhafte Bäcker-Cr_6-Allergie (s. auch [63]) hierhergehört, sei dahingestellt].

Bemerkenswert häufig ist *monovalente* Cr_6-Allergie (bei unserem Patientengut etwa 70%). Es will deshalb nicht viel besagen, daß Cr_6 unter insgesamt 1250 positiven Tests des genannten Zeitraumes nur mit 11% vertreten ist, da insbesondere die Parastoffe der Testreihe (Marfanil, Anaesthesin, Novocain, p-Toluylendiamin) sehr häufig gruppenreaktiv positiv sind. Beachtet man ferner, daß ein erheblicher Anteil des Restes eine *beruflich einleuchtende Bivalenz* aufweisen (Terpentin, Nickel), so dürfte diese hohe Monovalenzquote nicht gerade für die verbreitete Auffassung einer „*individuellen Bereitschaft zur multiplen Allergisierung*" sprechen, zumal nach besten Kräften alle individuell möglichen Milieustoffe zur zusätzlichen Testung herangezogen wurden, d. h. eine durch Dürftigkeit der Testspektra vorgetäuschte Monovalenz entfallen dürfte.

Etwa $^1/_3$ der positiven Cr_6-Tests wurden im Rahmen von *gewerbegutachtlichen* Untersuchungen aufgedeckt; nur etwa 20% (darunter 8 unter gänzlich unbekannter Sensibilisierung Registrierte sowie 9 „Waschmittelallergien") sind andererseits mehr oder weniger sicher nicht beruflicher Genese. Die Gruppe *Metallverarbeitung* [München 6%, Schreus (Düsseldorf) etwa 33% [78]] könnte zum Teil durch Spurensensibilisierung bedingt sein.

Der klinische Eindruck, daß Cr_6-Ekzeme zunächst *längere Zeit auf die Kontaktfläche beschränkt* bleiben — etwa im Gegensatz zu Marfanil- und Hg-Dermatitiden — bedarf noch der Bestätigung, wobei zu beachten ist, daß Streuungen subakutchronischer Ekzeme durchaus häufig mikrobieller Natur sind und entsprechend gewertet und behandelt werden müssen. Cr_6 dürfte übrigens bei Spuren*resorption* — etwa im Gegensatz zu Hg — bald reduziert werden, womit die eben geschilderten Unterschiede zum Teil erklärt werden können.

7. Zur praktischen Bedeutung des Chromatekzems

Es ist sehr schwer, über die Bedeutung des Cr_6-Ekzems Zahlen zu nennen, die auch nur annähernd den Anspruch auf Gültigkeit im weiteren oder engeren Rahmen erheben können, da insgesamt spärlich zu findende gewerbedermatologische statistische Übersichten sich wegen verschiedenartiger Untersuchungsprinzipien nicht untereinander vergleichen lassen. Unterschieden werden muß zumindest zwischen *Krankheitsfällen* (individueller und berufsbezüglicher Arbeitsausfall durch Ekzeme), *Meldungen* und *Anerkennungen* (je nach Staat unterschiedlich!) usw. Ferner sind zahlreiche Faktoren einer quantitativen Erfassung sozusagen unzugänglich. Herausgegriffen sei z. B. die recht differente Zuverlässigkeit der *Diagnose*stellungen — andererseits die *Abhängigkeit der Krankmeldungen von der wirtschaftlichen Konjunktur* im allgemeinen, wie in Industriezweigen, die bei Ekzemen spezieller Ätiologie Schlüssel-

stellungen aufweisen (gutverdienende Maurer, Fliesenleger usw. werden zur Zeit z. B. oft „bis zum letzten" arbeiten).

Ferner ist zu bedenken, daß in Erfahrungsstatistiken meist nur das „Leitallergen" angegeben wird. Ist man z. B., wie wir, bei Testungen mit fakultativ-toxischen technischen Ölen und Verdünnungsmitteln äußerst kritisch (allergiebeweisend nur bei entsprechendem Ausfall von Verdünnungs- und Kontrollreihen), so werden die entsprechenden Ekzemberufe nunmehr oft in anderen Allergierubriken erscheinen, oder unter der Deklarierung „toxisches" (gegebenenfalls mikrobiell unterhaltenes) Ekzem zu finden sein.

Gewerbedermatologie. In England stieg der Anteil der Berufsdermatosen in der Gesamtzahl der Gewerbeerkrankungen von 56% (1921—1929) auf über 80% (1936). In USA rechnet man mit etwa 1% Gewerbeekzematikern je Jahr (unter 117000 Arbeitern ermittelt[79]); sie stellen etwa 60% aller Gewerbeerkrankungen dar. Hiervon sollen rund 80% auf primär reizende Stoffe und 20% auf Ekzemallergene zurückzuführen sein. Ekzeme in einer Meldegruppe von 41628 Arbeitern (USA)[79] wurden am relativ häufigsten durch technische Öle (18,8%), Alkali- und Zement (11,7%), Lösungsmittel (7,8%), Hölzer und Metalle (12,5%) hervorgerufen. — Hinsichtlich deutscher Verhältnisse wird auf Übersichten unter anderen von Bering und Zitzke[1], Carrié[15], Buckup[8], Hartung und Jansson[36], Lange und Krüger[53] verwiesen. Die Zahl der entschädigungspflichtigen Berufsdermatosen stieg von 2,98 (1938) auf 4,36 (1949) je 100000 Versicherten[15]. Sie stehen hinsichtlich der Meldungszahl meist an 1. oder 2. Stelle, unter den Anerkennungen allerdings tiefer. 1952 z. B. mit 1378 anerkannten Fällen an 5. Stelle (Statist. Jahrbuch 1955). *Terpentin* und *Chromat* als spezifische, elementare Ekzemallergene weisen das *breiteste Berufsspektrum* auf (Chromatallergie in 8 von 10 Berufsgruppen nachweisbar[15]).

Relative Häufigkeit des Cr_6-Gewerbeekzems. In der eben angeführten USA-Sammelstatistik (41000 Arbeiter) rangieren *Chromate* mit 1,7% ziemlich tief, allerdings kommen, vorsichtig geschätzt, weitere 10—15% hinzu, wenn Zement, Chemikalien, Malerutensilien, Textilien und Pelze usw. Cr_6-bezüglich (und nicht beruflich) aufgegliedert wären. In *Finnland* (1931—1950) sind etwa 15% der entschädigten Berufsdermatosen durch Cr_6 bedingt, wenn Zement einbezogen wird[68]. *Deutschland:* Unter 687 Gutachtenpatienten 1935—1942 16,5% (Schreus[78]); unter 1082 Gutachtenpatienten 13,8% (Carrié[15]) Cr_6-Allergie, die damit an 3. Stelle lag. (Terpentine mit 43,5% an 1. Stelle, offenbar einschließlich Terpentinersatzstoffe; technische Öle mit 14,1% an 2. Stelle.)

Man wird nicht fehlgehen, wenn man im großen Durchschnitt mit etwa 15% Cr_6-positiven Personen von zur begründeten Meldung gelangenden Berufsekzematikern rechnet, was wohl etwas weniger verbindlich für die Pathogenese dieser Ekzeme, als wichtig für die Prognose bzw. Katamnese der betreffenden Patienten ist.

Relative Häufigkeit der Cr_6-Allergie, bezogen auf berufliche Verteilung. Die Zahlen der Tabelle 4 zeigen, daß zwar gewisse Gemeinsamkeiten hinsichtlich der prozentualen beruflichen Aufgliederung des von 4 verschiedenen Kliniken erfaßten Cr_6-Allergiepatientengutes, aber auch große Unterschiede bestehen, was unter vielem anderen mit der ganz verschiedenen Akzentuierung der einzelnen Industriezweige bzw. Werkstoffe im jeweiligen Einzugsgebiet der betreffenden Kliniken zusammenhängt.

Tabelle 4. *Prozentuale Aufgliederung der Cr_6-Allergieherkunft*

Umgang mit	Eigenes Patientengut *	Zum Vergleich Bayern 1951/52 ** Beschäftigte %	Schreus u. Bürk ***	Pirilä [97]	Thyresson u. Skog[93]
Zement	33	23	20	57	16
Chemikalien	10	2,8	12		4
Malerfarben	10		2,5	3	
Druck, Graphik	5	2		11	10
Galvanische Verfahren	4		26,0	7	
Textilien, Kleiderstoffe	5,5	8	4,5	5	
Holz-, Linol.-Imprägnation	2	1 (Bergbau)	(1)		
Metallverarbeitung	5,5	28	33,0		18
Bäckerstoffe	3	etwa 2,5			(10)
Waschmittel	5				(20)
Sonstiges (nachweisbar)	2		(1)	17	20
Unsicher oder unbekannt	15				
Gesamtzahl der Patienten bzw. Personen	105 von 124	1.416 Mill.	114	140	49

* Zahlen der Spalten 1 und 2 „sicher" und „wahrscheinlich" (105 Patienten, Tabelle 3).

** Abgerundeter prozentualer Anteil der entsprechenden Berufe an der Gesamtzahl der Beschäftigten in Industrie und Handwerk in Bayern, Stand: Durchschnitt September 1951 bis September 1952 (entnommen dem Jahresbericht der Gewerbeaufsichts- und Bergbehörde des Landes Bayern 1952).

*** Nur Gutachtenpatienten.

Relative Häufigkeit der Cr_6-Ekzeme, bezogen auf den einzelnen Beruf. Einschlägige Angaben setzten naturgemäß neben gewerbedermatologischen Zahlen auch solche der allgemeinen Bevölkerungs- bzw. allgemeinen oder speziellen Berufsstatistiken voraus.

Als Beispiel, wie wenig unter Umständen mit ihnen anzufangen ist, seien einige Angaben aus der zementproduzierenden und -verarbeitenden Industrie gebracht. Zwei italienische Zementfabriken wiesen unter 650 Arbeitern nur 2; 400 norwegische Zementarbeiter 8 Zementekzematiker auf (zit. nach Braun[7]). Andererseits Rußland 1925 18,2% Dermatosen in der Belegschaft einer bestimmten Zementfabrik (zit. nach [79]), Ungarn (um 1950) 26,4% von 202 Zementarbeitern[38] (beide Angaben offenbar einschließlich Pyodermien usw., also für unsere Fragestellung unverwertbar!).

Die nicht selten führende Stellung des Zement-Cr_6-Ekzems in bezug auf die jeweilige Gesamtbreite der Cr_6-Allergien darf ebensowenig wie Angaben über die führende Stellung des Zementekzems unter allen Gewerbedermatosen (Schweiz > 25% [61]) zu der Auffassung führen, daß Angehörige von Zementberufen eine entsprechend spezifisch hoch anzusetzende *Berufsekzemgefährdung* zu befürchten haben. Wenn auch jetzt in Deutschland etwa 10—20% aller gemeldeten bzw. entschädigten Berufsdermatosen auf Maurer entfallen dürften, so sollte nicht der derzeit gewaltige Umfang der Bautätigkeit vergessen werden, andererseits aber auch nicht, daß die durchschnittliche Berufszeit bis zur Ausbildung eines melde- bzw. entschädigungspflichtigen Ekzems in den Zementberufen mit etwa 10—15 Jahren relativ lang ist (s. S. 389), — d. h. gleiche Bautätigkeit in Zukunft vorausgesetzt, wird das Zementekzem in späteren Jahren an Bedeutung gewinnen. Andererseits bildet sich jetzt ein Reservoir latent Cr_6-Sensibilisierter heran, was später (bei Konjunkturverschiebung) in ganz anderen Berufen entsprechende Folgen haben kann. Nach einer Gebietsstatistik (Württemberg [64]) weisen Zementarbeiter etwa 39% des Arbeitsaufwandes, Zementekzematiker aber nur etwa 18% der (beim Hausbau zu beobachtenden) Berufsdermatosen auf. — Solche Zahlen können, wie gesagt, allein durch Alterung des ständigen Zementarbeiterstammes, sich späterhin durchaus verschieben.

Relative Häufigkeit des Cr_6-Ekzems im Rahmen der Ekzeme überhaupt. Ohne Zweifel ist die gewerbliche Verursachung des Cr_6-Ekzems (etwa 2—5mal) häufiger als die außerberufliche in ihrer Gesamtheit. Einzelangaben über die relative Häufigkeit positiver Cr_6-Tests bewegen sich meist zwischen 3 und 10%. Detaillierung erscheint müßig, da die jeweilige Quote äußerst vielfaktorig bedingt ist, unter anderem auch entscheidend davon abhängt, nach welchen Kriterien das Patientengut überhaupt für eine Testung ausgelesen wird. Streng genommen sind nur Statistiken, die sehr sorgfältig untergliedert sind, z. B. Bonnevie [3], in 1. Annäherung verwertbar. Immerhin rangiert Cr_6-Allergie [71/1285 Testpatienten/etwa 2800 Ekzem(atoid)patienten] in der Statistik des genannten Autors mit 5,5% an 4. Stelle (mit Perubalsam) nach Terpentin und Harzen (Pinen, Limonen, Kolophonium), Primel, Quecksilber; von beruflichen Allergenen sogar an 2. Stelle, obwohl in Dänemark der Anfall an Zement-ekzematikern seinerzeit gering war, allerdings ebenso der Anteil von Metallindustrieekzematikern. Zusammengefaßt: *Das Chromatekzem ist weitverbreitet; unter den Ekzemallergenen nicht pflanzlicher oder medikamentöser Natur dürfte es sogar allgemein den höchsten Einzelanteil stellen.*

8. Zur Prophylaxe (Therapie) und Begutachtung der Chromatekzeme

Prophylaxe. Zu unterscheiden ist zwischen unspezifischer und spezifischer Cr_6-Ekzemprophylaxe und einer solchen industrieller Art. Unter *unspezifischer* Prophylaxe wären die bei allen Gewerbedermatosen zu beachtenden Maßnahmen zu verstehen: Verringerung der Kontaktintensität und -zeit beim Umgang mit Cr_6-haltigen Arbeitsstoffen durch Umstellung auf maschinelle Durchführung der betreffenden Arbeitsgänge,

Abdecken von Cr_6-Spritzerquellen, Absaugung von Cr_6-haltigen Nebeln (Galvaniseure), insbesondere bei Gemischen mit toxischen Komponenten (Cr_6-haltige Laugen); obligater Hand- und hochreichender (!) Armschutz wo irgend möglich, zweckmäßige Reinigung mit möglichst wenig entfettenden Seifen oder Waschmitteln, gutes Nachspülen mit reichlich Wasser, Hautpflege usw.

Spezifische Maßnahmen wären reduzierende Bäder nach, eventuell auch während des Umganges mit Cr_6-Verbindungen, wobei sich offenbar etwa 5%ige, schwach angesäuerte *Sulfit*lösungen (p_H etwa 5—6) eingeschaltet in Spülungen mit *enthärtetem* Wasser, bewähren[25]. Bei Versuchen mit reduzierenden Schutzcremen ist darauf zu achten, daß das reduzierende Agens nicht selbst sensibilisieren kann. Vorgeschlagen wurde z. B. Vitamin C-Salbe[33], Ca-Na_2-Äthylendiamintetraacetat stabilisiert[73]. Die denkbaren Möglichkeiten einer *industriellen Prophylaxe* des Zementekzems dürften ziemlich theoretischer Natur sein. Sowohl allgemeine wie spezielle prophylaktische Maßnahmen werden aber nur dann den größtmöglichen Erfolg aufweisen, wenn ein Werkarzt als vis a tergo dahintersteht oder wenn sie von chemisch und technisch interessierten, mit gewerbedermatologischen Problemen vertrauten Fachärzten beaufsichtigt werden, *die die Arbeitsstätte kennen*, und denen von der Betriebsleitung alle erforderlichen Einblicke in den Produktionsgang in vertrauensvoller Zusammenarbeit gegeben werden.

Vorerst grundsätzlich recht problematisch erscheinen Versuche einer chemischen Desallergisierung Cr_6-haltiger Stoffe auf der Kontakthautoberfläche *bei bereits bestehender* Cr_6-Allergie, da es zur Zeit praktisch kaum möglich erscheint, das ja oft noch in Spuren ($< 0{,}1\ \gamma/cm^2$) ekzematogene Cr_6 auf mechanisch beanspruchter und oft genug laufend mikroläsierter Haut wirklich restlos in Cr_3-Verbindungen überzuführen. Sulfitbäder[25] dürften in Anbetracht der erforderlichen Häufigkeit ihrer Anwendung nur in ganz wenigen Sonderfällen in Frage kommen.

Bei der Behandlung der von mehreren Seiten als auffallend therapieresistent bezeichneten Cr_6-Ekzeme erscheint andererseits Einschaltung externer entsprechend reduzierender Pharmaka durchaus sinnvoll, da Cr_6 — zumindest auf nicht parakeratotischer oder erosiv nässender Ekzemherdoberfläche — längere Zeit auf der Haut sich als solches halten kann. Von Dimercaptopropanol-(BAL-)Salben haben wir in Einzelfällen gleich Sulzberger eher Reizungen gesehen.

Begutachtung. Die gewerblich bedingten Cr_6-Ekzeme sind relativ häufiger als angenommen. In Anbetracht der weiten Verbreitung von Cr_6-Verbindungen, sei es als Spurenstoff, sei es als mehr oder weniger unersetzbarer Bestandteil von industriellen Zwischen-, Hilfs- oder Fertigstoffen, erscheint es berechtigt, die durch *berufliche* Cr_6-*Sensibilisierung bedingte „Erwerbsminderung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt" der durch Terpentin verursachten Erwerbsminderung gleichzusetzen.* Für letztere wird im allgemeinen 30% als adäquat erachtet[55]. Die oft betonte

Fragwürdigkeit des EM-Begriffes bei Außerachtlassung des Alters[36, 84] gilt insbesondere für das Cr_6-Ekzem. Das durchschnittliche Alter zur Begutachtung kommender Cr_6-Ekzematiker mag bei Chemiewerkern mit 32 Jahren relativ niedrig liegen[36]. Für Bauberufe und graphische Berufe (38—41 Jahre)[36] ist eher mit über-(gesamt-)durchschnittlichem Alter von Personen mit anerkennungsfähigen Cr_6-Ekzemen zu rechnen (Altersangaben nur orientierend).

Für die Anerkennungsfähigkeit selbst gelten die allgemeinen Erfahrungsregeln: Das gewerblich bedingte Cr_6-Ekzem stellt, wie auch andere einwandfrei allergische Berufsekzeme, einen hinreichenden Grund zum Berufswechsel dar. Das Abwarten mehrerer Rezidive dürfte lediglich die Gefahr der Herausbildung eines chronischen, nicht mehr exogener Auslösung bedürfenden Ekzems heraufbeschwören.

Die Erfahrungen z. B. der Milchindustrie weisen darauf hin, daß insbesondere in chemischen Betrieben einschließlich Laboratorien mit der *Möglichkeit allfälliger* Cr_6-*Verseuchung* auch Cr_6-fremder Arbeitsräume zu rechnen ist, was bedeutet, daß der oft für alle Beteiligten bequemere Weg eines innerbetrieblichen Arbeitsplatzwechsels sorgfältig durchdacht sein muß. Beim Zementekzem ist unbeschadet der bereits besprochenen Schwierigkeit einer befriedigenden Abgrenzung der toxischen und allergischen Komponente daran festzuhalten, daß zumindest ein Cr_6-testpositives Zementekzem in jedem Fall eine spezifisch hohe Rezidivneigung bei erneuten Expositionsversuchen zeigen wird, d. h., gewisse Bedenken betreffs der ätiologisch ausschließlichen Bedeutung der Cr_6-Spuren im Zement berechtigen unseres Erachtens keineswegs, eine nachgewiesene Cr_6-Allergie bei Angehörigen von Zementberufen gutachtlich zu bagatellisieren, wie auch von anderen Autoren nachdrücklich betont wird[24].

Zusammenfassung

Nach einer Übersicht über die Anwendungsgebiete von Chromverbindungen, insbesondere in der Lederindustrie und im graphischen Gewerbe, wird dem Chromat (Cr_6) als technologisch unwesentlichem, dermatologisch dagegen bedeutungsvollem Spurenbestandteil *von Zementen*, aber auch von *Textilien*, *Waschmitteln* usw. nachgegangen.

Da gewisse Diskrepanzen zwischen klinisch nachweislich Cr_6-bezüglicher Ekzemallergie und der ekzematogenen Wirkung von Cr III-(Cr_3)-haltigen Gebrauchsstoffen (Textilien, Leder) bestehen, wurden experimentell die Cr_3-Cr_6-Beziehungen, insbesondere der Einfluß von Licht unter verschiedenen p_H-Bedingungen bei Zimmertemperatur auf Cr_3-Verbindungen im wäßrigen Milieu untersucht. Zumindest bei Höhensonnen-UV-Einwirkung ist die für stärker alkalische Lösungen bekannte

Luft-O_2-Oxydierbarkeit von Cr_3 bis ins schwach saure Gebiet (p_H 4) hinein nachweisbar, wobei — unter unseren Versuchsbedingungen — Hautoberflächenschabsel keine hemmende, bei zerstreutem Tageslicht sogar eine fördernde Wirkung auf die Cr_6-Entstehung aus Cr_3 auszuüben vermögen. Diese noch eingehender zu bearbeitenden Befunde lassen auch den größeren Kreis der im Alltag oder im Berufsleben mit der Haut in Kontakt kommenden Cr_3-Verbindungen als fakultative Cr_6-Ekzemsensibilisatoren erscheinen.

Nach Hinweisen auf die chemische Cr_6-Analyse werden die klinischen Probleme des Cr_6-Ekzems besprochen; insbesondere wird im allgemeinen Rahmen der Ekzemtestlehre auf die Spezifität des Cr_6-Läppchentestes sowie auf Sonderheiten der Cr_6-Ekzemallergie hingewiesen. Beziehungen zwischen Cr_6- und Perstoffallergie sowie die praktische Bedeutung einer Cr_3-Ekzemallergie werden bezweifelt. Ausführlicher wird anschließend das Zementekzem behandelt, das unseres Erachtens ätiopathogenetisch als Zweiphasen- oder toxisch-allergisches Kombinationsekzem, prognostisch jedenfalls aber als allergisches Kontaktekzem aufgefaßt werden sollte. Nach Darstellung eigener Befunde an insgesamt 124 Cr_6-Ekzematikern werden gewerbedermatologische und klinische Zusammenhänge von verschiedenen Gesichtspunkten aus (unter anderem Prophylaxe und Begutachtung) beleuchtet.

Literatur

[1] Bering, F., u. E. Zitzke: Die beruflichen Hautkrankheiten. Leipzig 1935. — [2] Bockendahl, H.: Chromnachweis und Chromgehalt gefärbter Kleiderstoffe. Dermat. Wschr. **130**, 987 (1954).— [3] Bonnevie, P.: Ätiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten. Kopenhagen u. Leipzig 1939. — [4] Bonnevie, P.: Quicklime-cement-eczema and its combination with allergy to chromate. Acta dermato-vener. (Stockh.) **32**, 53 (1952). — [5] Bory, R., et I. Lecocq: Eczéma par cuir chromé. Arch. Mal. profess. **14**, 144 (1953). — [6] Boughton, B., I. S. Hodgson-Jones, R. M. B. MacKenna, V. R. Wheatley and A. Wormall: Some observations on the nature, origin and possible function of the squalen and other hydrocarbons of human sebum. J. Invest. Dermat. **24**, 179 (1955). — [7] Braun, W.: Zementdermatosen. Berufsdermatosen **2**, 115 (1954). — [7a] Brehm, G.: Berufsdermatosen und ihre Begutachtung in der Textilindustrie, Färberei, Schneiderei. Berufsdermatosen **2**, 283 (1954). — [8] Buckup, H.: Berufliche Hautschädigungen und Hautschutz. Hautarzt **4**, 349 (1953). — [9] Burckhardt, W.: Gewerbedermatosen 1945—1949. Hautarzt **1**, 97 (1950). — [10] Burckhardt, W.: Beiträge zur Ekzemfrage. II. Rolle des Alkali in der Pathogenese des Ekzems. Arch. f. Dermat. **173**, 155 (1936). — Beitrag zur Ekzemfrage. III. Alkali und Ni-Sensibilisierung. Arch. f. Dermat. **173**, 262 (1936). — [11] Burckhardt, W.: Das Maurerekzem. Arch. f. Dermat. **178**, 1 (1939). — [12] Burckhardt, W.: Neuere Untersuchungen über die Alkaliempfindlichkeit der Haut. Dermatologica (Basel) **94**, 73 (1947). — [13] Carrié, C.: Zur Begutachtung von Berufsekzemen. Dermat. Wschr. **122**, 1027 (1950). — [14] Carrié, C.: Praktischer Leitfaden der beruflichen Hautkrankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — [15] Carrié, C.: Zur Bedeutung der Berufsdermatosen. Hautarzt **3**, 49 (1952). —

[16] Carrié, C., u. H. Neuhaus: Zur Behandlung der allergischen Chromekzeme unter besonderer Berücksichtigung der Maurer- und Galvaniseurekzeme. Hautarzt **3**, 416 (1952). — [17] Cole jr., H. N.: Use of dimercaptol (BAL) ointment in chronic chrome dermatitis. Arch. of Dermat. **67**, 30 (1953). — [18] Darabos, L., u. J. Fülöp: Beiträge zur Cr-Allergie. II. Gewerbliche Hautreihenuntersuchungen in einer Schieferfabrik. Ref. Zbl. Hautkrkh. **92**, 56 (1955). — [19] Delpech et Hillaret: Bichromatekzeme. Ann. Hyg. publ., II. s. **31** (1869); **45**, 5, 193 (1876). Zit. nach Engelhardt u. Mayer. — [20] Denton, C. R., R. G. Keenan and D. J. Birmingham: Cr-content of cement and its significance in cement dermatitis. J. Invest. Dermat. **23**, 189 (1954). — [21] Dorsch, K. E.: Chemie der Zemente. Berlin: Springer 1932. — [22] Eichler, O.: Chrom. In Heffter-Heubners Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, Teil 3. Berlin: Springer 1934. — [23] Engebrigsen, J. K.: Acta dermato-vener. (Stockh.) **29**, 550 (1949). — [24] Engelbrecht, H.: Maurerekzem und Chromgehalt des Zementes. Hautarzt **3**, 542 (1952). [25] Engelhardt, W. E., u. R. L. Mayer: Über Chromekzeme im graphischen Gewerbe. Arch. Gewerbepath. **2**, 140 (1931). — [26] Engelhardt, W., u. H. Suberg: Die Pathogenese der Hautveränderungen durch sauerstoffabspaltende Waschmittel. Med. Klin. **1937 I**, 50. — [27] „*Fachberater*", der: (Mitteilungsblatt der graphischen Anstalt H. Eggen, Hannover), Heft 24, 1952, S. 105. — [28] Fiedler, H. P.: Der Schweiß. Aulendorf 1955. — [29] Frei, W., R. L. Mayer u. H. Halle: Konzentrationstabellen für Ekzemproben. Dermat. Wschr. **91**, 1111 (1925). — [30] Frey, E.: Beiträge zur Bewertung der Jaegerschen Kaliumbichromatprobe auf Zement. Dermatologica (Basel) **105**, 244 (1952). — [31] Gerauer, A.: Zur wachsenden Bedeutung der epikutanen Chromallergie. Z. Hautkrkh. **17**, 97 (1954). — [32] Gougerot, H.: Zur Pathogenese des Ekzems. Hautarzt **3**, 491 (1952). — [33] György, R., u. V. Erzsébet: The inactivation of industrial eczematogenic subst. Ref. Excerpta med. **13**, Nr 2264, 8 (1954). — [34] Gomez-Orbaneja, J., u. E. Barrientos: Siehe Miescher[59]. — [35] Guy, W. B.: Dermatologic problems in the railroad industry resulting from conversion to Diesel Power. Arch. of Dermat. **70**, 289 (1954). — [36] Hartung, J., u. H. Jansson: Das beruflich bedingte Kontaktekzem, der Beruf und das Lebensalter. Berufsdermatosen **3**, 48 (1955). — [37] Hilt, G.: La dermite du chrome hexavalent dans le cadre des dermites eczémateuses par sensibilisation aux métaux. Dermatologica (Basel) **109**, 143 (1954). — [38] Horváth, D.: Ergebnisse von Untersuchungen der in der Zementindustrie beschäftigten Arbeiter. Ref. Zbl. Hautkrkh. **92**, 57 (1955). — [39] Humphrey, E., u. H. Philip: Prüfung von Leder auf die Gegenwart extrahierbarer Chromverbindungen. Analyst **58**, 509 (1933). — [40] Jaeger, H.: Skin sensitization to chromium salts and its practical importance. Proc. 10. Internat. Congr. of Dermat., London 1952. — [41] Jaeger, H., u. E. Pelloni: Tests épicutanés aux bichromates, positifs dans l'eczéma au ciment. Dermatologica (Basel) **100**, 207 (1950). — [42] Jordan-Lloyd, D.: Leather world **1932**, 20, 98. — [43] Kimmig, J.: Diskussionsbemerkungen Zbl. Hautkrkh. **85**, 118. — [44] Klauder, J. V., u. B. A. Gross: Actual causes of certain occupational dermatoses. III. Further study of special reference to effect of alkali on the skin, effect of soap and p_H of skin, modern cutaneous detergents. Arch. of Dermat. **63**, 1 (1951). — [45] Klauder, J. V., and F. C. Combes: Aspects of occupational dermatoses. With particular reference to treatment and chromate dermatits. Industr. Med. **24**, 13 (1955). Ref. Berufsdermatosen **3**, 238 (1955). — [46] Koch, F. M.: Le Mécanisme physio-Pathologique de l'eczema. Paris 1954. — [47] Koehler, F.: Arbeit und Haut. Arbeitsmedizin **1944**, H. 18. — [48] Koelsch, F.: Chrom und seine Verbindungen. In Ullmann-Rille-Oppenheimers Handbuch, Bd. **2**, S. 170. 1926. — [49] Koelsch, F., u. E. Lederer: Die Gesundheitsverhältnisse der Gerbereiarbeiter. Arch. Gewerbepath. **2**, 169 (1931). — [50] Kroepfli, P., u. R. Schuppli: Beiträge zum Waschmittel-

ekzem. Dermatologica (Basel) **110**, 1 (1955). — [51] Kühl, H.: Zementchemie, 2 Bde. Berlin: Verlag Technik 1951. — [52] Lange, B.: Kolorimetrische Analyse, 4. Aufl. Weinheim: Verlag Chemie 1950. — [53] Lange, E., u. H. Krüger: Zur Frage der Berufsdermatosen. Z. Hautkrkh. **17**, 227 (1954). — [54] Lejhancová, G., u. J. Wolf: The value of $K_2Cr_2O_7$-Test in eczemas caused by cement. Ceskosl. Dermat. **29**, 334 (1954). — [55] Memmesheimer, A. M., u. R. Koch: Die Erwerbsminderung bei den beruflichen Hautkrankheiten. Hautarzt **5**, 6 (1954). — [56] Meneghini, L.: Contributo allo studio delle dermatosi professionali da cemento e calce. Giorn. ital. Dermat. **93**, 303 (1952). — [57] Meneghini, C., e L. Datovo: Significato clinico di alcune prove cutanee (potere di neutralizzazione acida ed alcalina e tests epicutanei) nelle dermatosi eczematose topiche con particolare riguardo a quelle da causa professionale. Communic. 34. Congr. S. I. D. E. S., Dez. 1953. Rom. — [58] Miescher, G.: Beiträge zur Ekzemfrage. Arch. f. Dermat. **173**, 117 (1936). — [59] Miescher, G.: Bedeutung der Testproben für die Haut. Arch. f. Dermat. **177**, 8 (1938). — [60] Miescher, G.: Betrachtungen zur Ekzemfrage. Die Bedeutung der Mikrobenbesiedelung. Arch. f. Dermat. **188**, 36 (1949). — [61] Miescher, G., H. P. Amrein u. M. Leider: Chromatüberempfindlichkeit und Zementekzem. Dermatologica (Basel) **110**, 266 (1955). — [62] Nielsen, J. P., and K. Bang: On the persistance of acquired hypersensitivity, illustrated by re-examination and repetition of standardized patch tests on eczematous patients. A. dermato-vener. (Stockh.) **34**, 110 (1954). — [63] Oberste-Lehn, H.: Das allergische Bäckerekzem. Dermat. Wschr. **128**, 712 (1953). — [64] Osterod, E.: Berufliche Hauterkrankungen der Bauarbeiter und der Nebenberufe im Baugewerbe. Berufsdermatosen **3**, 206 (1955). — [65] Otto, G.: Leder **1**, 277 (1950). — [66] Parkhurst, H. J.: Dermatosis industrialis in a blue print worker due to Cr-compounds. Arch. of Dermat. **12**, 253 (1925). — [67] Pirilä, V.: On the rôle of chrome, and other trace elements in cement eczema. Acta dermato-vener. (Stockh.) **34**, 136 (1954) — [68] Pirilä, V.: Über Berufsdermatosen in Finnland. Gewerbedermatosen **3**, 22 (1955). — [69] Pirilä, V., u. O. Kilpiö: On Dermatoses caused by bichromates. Acta dermato-vener. (Stockh.) **29**, 550 (1949). — [70] Pirilä, V., u. O. Kilpiö: On occupational dermatoses in Finnland, A report of 1052 cases. Acta dermato-vener (Stockh.) **34**, 395 (1954). — [71] Polano, M. K.: Zementekzem. Vortr. 133. Vers. Niederländ. Dermat.-Vereinigg. Dermatologica (Basel) **104**, 186 (1952). — [72] Rajka, G.: On hypersensitive to „Para" Group. Acta allergol. (Københ.) **5**, 11 (1952). — [73] Rajka, G., E. Vincze u. G. Csányi: Über die Neutralisierung ekzematogener industrieller Stoffe. II. Ref. Zbl. Hautkrkh. **92**, 318 (1955). — [74] Ramos e Silva, M. J.: L'eczéma du ciment et ses relations avec la sensibilisation cutanée aux composés du chrome. In Le Mécanisme physiopathologique de l'eczéma, S. 231. Paris: Masson & Cie. 1954. — [75] Remy, H.: Lehrbuch der anorganischen Chemie, 2 Bde. 7. Aufl. Leipzig 1954. Chrom: Bd. II, S. 122—161. — [76] Römpp, H.: Chemie-Lexicon, 2 Bde. Stuttgart 1952. — [77] Rothman, St.: Physiology and biochemistry of the skin. Chicago 1954. — [78] Schreus, H. Th., u. H. Bürk: Über die Häufigkeit der Chromsäureallergie in verschiedenen Berufen. Arch. Gewerbepath. **12**, 218 (1944). — [79] Schwarz, L., L. Tulipan and S. M. Peck: Occupational diseases of the skin. Philadelphia 1947. — [80] Sidi, E.: In A. Tzanck u. E. Sidi, Les dermatoses allergiques. Paris 1950. — [81] Sidi, E: et E. Longueville: Dermites au ciment. Rôle des sels de chrome. Arch. Mal. profess. **14**, 41 (1953). — [82] Skog, E., u. N. Thyresson: Krometsem och yrkessjukdomslagen. Sv. Läkartidn. **49**, 2345 (1952). — [83] Skog, E., u. N. Thyresson: The occupational significance of some common contact allergens. Acta dermato-vener. (Stockh.) **33**, 65 (1953). — [84] Spier, H. W.: Allgemeine Gesichtspunkte bei der Begutachtung von Gewerbedermatosen. Berufsdermatosen **2**, 194 (1954). — [85] Spier, H. W., u. R. Natzel: Zur Pathogenese des Zementekzems. Arch. f.

Dermat. **193**, 537 (1952). — [86] Spier, H. W., u. R. Natzel: Chromatallergie und Zementekzem. Hautarzt **4**, 63 (1953). — [87] Spier, H. W., u. I. Sixt: Abhängigkeit des Ausfalles der Ekzem-Läppchenproben von der Hornschichtdicke. (Quantitativer Abriß-Epicutantest.) Hautarzt **6**, 152 (1955). — [88] Teleky, L., u. E. Zitzke: Untersuchungen über das Bäckerekzem und seine Ursachen. Arch. Gewerbepath. **3**, 68 (1932). — [89] Thyresson, N., u. E. Skog: Occupational dermatoses among panel patients. Acta dermato-vener. (Stockh.) **33**, 463 (1953). — [90] Wacek, A.: Weitere Untersuchungen aus dem Gebiete der OH'- und $H^{\cdot}$-Abwehr der Haut. Dermatologica (Basel) **107**, 369 (1953). — [91] Winnacker, K., u. E. Weingärtner: Chemische Technologie: Anorganische Technologie II. München: C. Hauser 1950. — [92] Winston, J. R., and E. N. Walsh: Chromate dermatitis in railroad employers working with diesel locomotives. J. Amer. Med. Assoc. **147** (1951). — [93] Zündel, W., u. M. Jentsch: Die allergischen Vorgänge beim Bäckerekzem und ihre Deutung. Arch. f. Dermat. **178**, 469 (1939).

Dozent Dr. H. W. Spier, Dr. R. Natzel, Dipl.-Chem. G. Pascher,
Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität, München 15,
Frauenlobstr. 9

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 408—427 (1956)

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max-Planck-Institut) München (Direktor: Prof. Dr. W. Scholz)

Zur Pathogenese der zentralnervösen Störungen bei der chronischen Manganvergiftung

Von

Jürgen Peiffer

(Eingegangen am 20. Januar 1956)

Die Manganvergiftung des Menschen läßt sich klinisch durch ein verhältnismäßig klar umgrenzbares Symptomenbild kennzeichnen: Sie beginnt nach einer Expositionsdauer, die zwischen 3 Monaten (Baader) und einigen Jahren schwanken kann. Als Vergiftungsquellen sind neben der Arbeit mit Preßluftbohrern im Braunsteinbergwerk (Baader, Boyer, Rodier, Peñalver), in Zinkerzhütten (Schlockow) und an den Braunsteinmühlen (Bauer und Hagen, Bickert), Trockenelementfabriken (Baader, McNally), Schweißdrahtfabriken (Baader, Wallgren) und andere Betriebe bekannt geworden, in denen es zu stärkerer Staubentwicklung manganhaltiger Substanzen kommt [z. B. bei Verladearbeiten in Häfen (Schwarz, Freise, Bubarev)]. Beintker behauptete Erkrankung auch nach elektrischem Lichtbogenschweißen. Erstes neurologisches Symptom ist nach einer Periode neurasthenischer Schwäche (Boyer und Rodier 1954) meist eine Tonussteigerung der Muskulatur. Sie äußert sich durch eine eigenartig monotone, unmodulierte und stolpernd-stotternde Sprache (Embden 1927) sowie eine Ungeschicklichkeit der Bewegungen und in vielen Fällen schließlich durch eine Spitzfußstellung, die zu dem erstmals von v. Jaksch beschriebenen „Hahnenschritt" führt. Langsam progredient bildet sich eine allgemeine Versteifung der Extremitäten im Sinne eines Rigor aus. Hyperkinetische Störungen wie Ruhetremor, treten meist nur vorübergehend auf. Ein hypoton-hyperkinetisches Syndrom ist selten (de Lisi). Die Pillendrehbewegung fehlt, dagegen kommen athetoide Zwangshaltungen vor (Parnitzke und Peiffer). Häufig sind Potenzstörungen (Embden, Rodier, Schottky). Psychisch herrscht eine gewisse Euphorie. Auf Varianten des Syndroms wird weiter unten eingegangen. Einzelne Beobachter sahen eine Besserung des hypokinetisch-hypertonen Syndroms einige Zeit nach Entfernung aus dem gefährdenden Milieu (Loebe), die Mehrzahl fand dabei aber keine Besserung. Außer der Manganencephalopathie kommt — praktisch wesentlich häufiger als diese — eine Pneumonie vor, die unter anderem besonders von Baader, Büttner, Davies, Ehrismann, Jötten und Schopper bearbeitet worden ist.

Die Pathogenese der Manganencephalopathie ist im Gegensatz zu den Hirnveränderungen bei vielen anderen Vergiftungen noch ungeklärt; die Kenntnislücken wurden durch Hypothesen überbrückt. Eine Reihe von Untersuchern hat im Gehirngewebe, an dem sich ja der Prozeß manifestiert, trotz zum Teil sehr empfindlicher Methoden keine Erhöhung der Manganwerte feststellen können. Wir kennen das Gift, wir kennen seine Eintrittspforten und — weitgehend — seine Resorptionsverhältnisse einerseits, wir kennen andererseits die Zerstörungen, die es am Hirngewebe verursacht, und wissen auch, daß es dort beim Menschen nicht in erhöhter Menge vorhanden ist. Dazwischen klafft eine Lücke in unserer Kenntnis. Sie zu überbrücken war das Ziel einer großen Zahl tierexperimenteller Arbeiten. Auf ihnen und den menschlichen Sektionsbefunden bauen eine Anzahl Hypothesen über die Pathogenese auf, die sich unter anderem mit folgenden Fragen befassen:

1. Wirkt das Mangan unmittelbar toxisch auf das Hirnparenchym?

2. Wirkt Mangan nur sekundär unter Vermittlung eines gestörten Stoffwechselzwischengliedes? (Hierfür kommt in Frage eine Störung in den Fermentsystemen, die die Ausnützung des angebotenen Sauerstoffes oder der Nährstoffe und Zwischenprodukte des intermediären Stoffwechsels durch die Zelle steuern. Der Angriffsort des Mangans könnte hierbei auch außerhalb des Hirnparenchyms gesucht werden, beispielsweise in der Leber, was Pentschew für wahrscheinlich hält.)

Die Beantwortung dieser Fragen soll anhand einer Übersicht über die Tierversuche und die Befunde an menschlichen Sektionsfällen diskutiert werden.

Tierexperimente

Eine Übersicht über die sich mit Manganvergiftungen befassenden Tierexperimente und der Versuch, aus diesen allgemeingültige Schlüsse zu ziehen, muß an der Fülle der Varianten kranken, die sich durch die Wahl verschiedener Tiere, verschiedener Vergiftungsformen, verschiedener Manganverbindungen und durch die ganz verschiedenen Zielen dienenden Versuchsanordnungen ergeben. So wurden Metallsalze subcutan, intramusculär, intravenös, intraperitoneal oder intracisternal injiziert, durch perorale Fütterung, Staubeinblasung in die Luftröhre, transdermal durch Einreibung und Hautbestäubung, durch Aufenthalt in metallstaubhaltiger Luft oder durch Aerosolinhalationen verabreicht. Hieraus ergab sich ein Spektrum des Vergiftungsbildes von perakutem zu chronischem Verlauf. Als Versuchstiere wurden Tauben, Hühner, Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunde, Ziegen und Affen verwandt — Tiere also, bei denen z. B. die Vulnerabilität bestimmter Gehirngebiete völlig verschieden ist. Dies erschwert gerade die Beurteilung der Vergiftungsfolgen am Gehirn sehr, wissen wir doch durch Ferraro und Morrison sowie A. Meyer, daß bei Nagetieren im

Gegensatz zu den Fleischfressern keine Empfindlichkeit des Pallidums gegenüber Kohlenoxyd besteht — also einer Hypoxienoxe, die ja auch für die Pathogenese der Manganvergiftung diskutiert wird.

Die große Zahl von Versuchen läßt sich durch unsere umschriebene Fragestellung nach der Pathogenese der neuropathologischen Veränderungen etwas einengen. Aus den vielen *akut und subakut ablaufenden Vergiftungsversuchen* interessieren uns besonders die Erkenntnisse über den *Ausscheidungsweg* des Mangans. Da die Niere nahezu mangandicht ist (HANDOVSKY, SCHULZ und STAEMMLER) erfolgt die Ausscheidung zum überwiegenden Teil über Leber und Galle durch den Darm (DRINKER, SHAW und DRINKER). Liegt gleichzeitig ein Ascites oder ein Eiterherd vor, so sind auch in diesen größere Manganmengen nachweisbar (HANDOVSKY, SCHULZ und STAEMMLER). Es ist beachtenswert, daß bereits 10 min nach intravenöser Gabe von Mangansalzen wieder ein normaler Manganblutspiegel vorliegt. Organanalysen, die nach dieser Zeit vorgenommen wurden, ergaben, daß 38,3% des Mangans in der Leber gespeichert war (DRINKER und SHAW). Diese Schlüsselstellung der Leber bei der Entgiftung des Organismus macht es verständlich, daß von vielen Autoren auf Störungen ihrer Funktion ein großer Wert gelegt wird. Offenbar übersteht die Leber diese erhebliche und mit den gewerblichen Vergiftungen des Menschen nicht vergleichbare „Entgiftungs"-Leistung nicht, ohne selbst durch die toxische Metallwirkung angegriffen zu werden. In einer Reihe dieser bei parenteraler Giftzufuhr akut oder subakut verlaufenden Vergiftungen zeigten sich Leberschädigungen in Form von vacuoliger oder fettiger Degeneration der Leberzellen unter Bevorzugung periportaler Läppchenanteile (HENDRYCH und KLIMESCH) oder in Form akuter schwerer Nekrosen in der Peripherie der Leberläppchen bei mehr oder weniger erhaltenen KUPFFERschen Sternzellen ohne wesentliche Wucherung des periportalen Bindegewebes (HURST und HURST). BARGERO sah bei Hunden nach intravenöser Injektion eine fettige Degeneration der Leber, MATSUMURA (zit. bei v. OETTINGEN) nach subcutaner Injektion regressive Leberzellveränderungen bis zu Bildern beginnender Lebercirrhose bei Hunden und Kaninchen. Ebenfalls beim Kaninchen beschrieb RAO eine monolobuläre Cirrhose und HURST und HURST berichteten, daß bei diesen Tieren Bilder entstehen können, die der menschlichen Lebercirrhose ähneln. Diese Autoren weisen gleichzeitig darauf hin, daß die Schädigungsmuster der Leber bei Kaninchen und Meerschweinchen verschiedenartig sind. Unterschiede zwischen den Tierarten bestehen auch hinsichtlich der Entwicklung eines Ikterus, der nach Manganvergiftung bei Katzen (PENTSCHEW) und Hunden (GMELIN) auftreten kann, während er bei Kaninchen und Meerschweinchen fehlt (KOBERT). Über Leberveränderungen bei weißen Mäusen berichtet schließlich HEINE, der diesen Tieren neben peroralen Gaben hohe

Mangandosen in kurzer Zeit transdermal applizierte. Klinisch faßbare zentralnervöse Störungen fehlten im allgemeinen bei diesen akuten bis subakuten Versuchen, wenn man von den Krämpfen absieht, die bei intrathecaler Verabreichung des Metalls und seiner unlöslichen Salze auftreten (Pentschew und Kassowitz). Beachtenswert ist hierbei die Mitteilung dieser Autoren, daß sie bei der Prüfung einer großen Zahl von Metallen nur durch Tellur und Mangan Leberschädigungen erzeugen konnten.

Das Gehirn untersuchten nur Tolgskaja und Matsumura. Leider waren mir beide Arbeiten nur in Referaten zugänglich. Tolgskaja verwandte Kaninchen, Katzen und Hunde, denen sie eine einmalige suboccipitale Injektion oder in zweitägigem Abstand 30—60mal 15 mg $MnCl_2$/kg Körpergewicht intravenös injizierte. Die suboccipitale Injektion führte zu einer entzündlichen Reaktion mit Infiltraten, Erythrodiapedesen, perivasculärem Ödem und zur Bildung hyaliner Thromben in den Gefäßen des ganzen Gehirnes. Die intravenösen Injektionen ergaben eine mäßige Hyperämie, ebenfalls verbunden mit perivasculärem Ödem und Blutungen. In der Rinde, besonders aber im Pallidum und Striatum, fand sich eine hochgradige Degeneration der Ganglienzellen mit Vacuolisierung des Plasmas, Ektopie der Kerne, Kernpyknose, Zellschwellung und zentraler Tigrolyse. Die Glia war gewuchert unter Bildung von Stäbchenzellen und gemästeten Astrocyten. Matsumura injizierte subcutan und konnte neben den schon erwähnten Leberschädigungen mit Ganglienzellschwellung, Vacuolisierung, totaler Chromatolyse und Gliaproliferation beobachten. Die Schädigungen waren am stärksten im Striatum, Thalamus und am Boden des 4. Ventrikels ausgeprägt. Im Striatum und Thalamus lagen auch stärkere Gefäßwandveränderungen mit Endothelschwellung und Proliferation der Wandzellen vor. Klinische Erscheinungen hatten nicht bestanden. Bei beiden Autoren handelt es sich um Versuche mit parenteraler Giftzufuhr, so daß die Ergebnisse nicht ohne weiteres mit denen der menschlichen Pathologie vergleichbar sind.

Für unsere neuropathologische Fragestellung wesentlicher sind die Tierexperimente mit *chronischem Vergiftungsablauf*, bei denen auch eher Versuchsbedingungen eingehalten werden können, die denen der gewerblichen Vergiftung des Menschen entsprechen. Alle Versuche mit parenteraler Verabreichung des Giftes genügen dieser Anforderung nicht, sofern nicht, wie durch Pentschew versucht wird, durch Injektion schwer löslicher Salze einen kontinuierlichen Giftstrom im Organismus zu erzielen, der mit den Resorptionsverhältnissen bei der menschlichen Vergiftung vergleichbar ist, wo nach Büttner und Lenz das Gift im wesentlichen von den durch SiO_2 vorgeschädigten Lungen ausgeht, die den Manganstaub zurückhalten und nur langsam an das Blut abgeben.

Die Frage, ob auf peroralem Weg Vergiftungsbilder überhaupt erreichbar sind, ist nicht restlos geklärt: Langecker (1934) hält die Resorption peroral gegebenen Mangans für nicht ausreichend, Vergiftungssymptome mit Leberschädigung zu erzielen. v. Oettingen (1935) gibt an, daß die Manganresorption durch den Magen-Darmtrakt nur sehr langsam und unvollständig vor sich gehe. v. Oettingen und Sollmann (1927) sahen nach 25tägiger peroraler Manganmetallgabe keine Vergiftungserscheinungen. Die von ihnen verwandten Tauben und Haushähne dürften aber vielleicht nicht die geeigneten Versuchstiere gewesen sein. Es ist denkbar, daß es bei diesen peroralen Gaben von MnO_2 durch die Berührung mit Magensaft zur Freisetzung von Cl_2 (Heine) und neben einer Magenschleimhautätzung zu einer das Bild verschleiernden, chronischen Chlorvergiftung kommen kann. Daß aber eine Resorption peroral eingenommener Manganmengen in gewissem Umfange möglich ist, beweisen jedenfalls die Organanalysen, bei denen Reimann und Minot an Hunden, Lemos an Kaninchen eine Erhöhung der Manganwerte sahen. Sicher ist eine gewisse Reserve den Ergebnissen derjenigen Versuchsanordnungen gegenüber berechtigt, bei denen das Gift ausschließlich peroral gegeben wird. Den menschlichen Vergiftungsbedingungen am ähnlichsten sind zweifellos die Inhalationsversuche und unter diesen wiederum am physiologischsten die Versuchsanordnungen von Heine (Mäuse und Meerschweinchen wurden neben der Braunsteinmahlmaschine in Kopfhöhe der Arbeiter monatelang im Käfig gehalten) und von van Bogaert und Dallemagne, die ein Aerosol erzeugten, dem Macacus rhesus-Affen täglich 1 Std ausgesetzt wurden.

Diese *Versuche mit chronischem Vergiftungsablauf* befassen sich mit vier *Hauptzielen:* den *Lungenveränderungen*, die uns hier nicht beschäftigen sollen, den *Resorptions- und Ausscheidungsverhältnissen*, mit denen die Prüfungen der *hepatotropen Giftwirkung* eng verbunden sind, und schließlich mit den *Gehirnveränderungen*. Aus der Arbeit von Lemos (1938) ist erwähnenswert, daß der Mangangehalt des Gehirns im Gegensatz zu den Verhältnissen an anderen Organen desto höher wurde, je länger die Vergiftung dauerte. Heine beobachtete, daß die in Lungen und Leber gespeicherten Mangansalze kein dauerndes Depot bilden, sondern bald nach Ende der Exposition die Normwerte wieder erreicht werden. Sowohl Lemos als auch Heine fanden bei ihren Mäusen und Meerschweinchen ebenso wie Policard bei Ratten und Handovsky, Schulz und Staemmler bei Kaninchen nach chronischer Vergiftung ohne neurologische Symptomatik erhöhte Manganwerte im Gehirn — ganz im Gegensatz zur menschlichen Pathologie, wo trotz schwerster neurologischer Störungen weder von Stadler noch von Parnitzke und Peiffer erhöhte Manganwerte im Hirngewebe festgestellt werden konnten. Daß zwischen dem Mangangehalt verschiedener Organe und

den in diesen zu beobachtenden pathologisch-anatomischen Schädigungen keine Parallelität besteht, ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß die verschiedenen Gewebselemente eine unterschiedliche Vulnerabilität gegenüber der Noxe besitzen. Nicht so leicht verständlich ist allerdings die beim Menschen beschriebene Divergenz zwischen deutlichen neurologischen Symptomen und völlig normalen Manganwerten im Gehirn, auf die weiter unten eingegangen werden soll. Beim Tier sind sich jedenfalls alle Autoren einig, daß *in der Leber* auch bei den chronisch verlaufenden Versuchen die *höchsten Manganwerte gefunden* werden. Veränderungen am Lebergewebe gehören hierbei aber im Gegensatz zu den akut bis subakut verlaufenden Vergiftungen zu den Seltenheiten. Rao sah nur bei einem peroral vergifteten Kaninchen eine Vermehrung argentophiler Fasern im periportalen Bindegewebe in Richtung einer monolobulären Cirrhose. Die nur im Referat zugängliche Arbeit von Csajaghy und Purjesz berichtet ohne Angabe der Methodik über chronische Vergiftungen mit MnO_2 am Hunde, wobei nach 4—5 Monate dauernder Vergiftung eine extrapyramidale Rigidität auftrat. Leider werden keine genaueren Angaben über die bei der Sektion vorgefundenen Leber- und Hirnschädigungen gemacht. Heine, der mit Meerschweinchen und weißen Mäusen und Ehrismann, der mit Kaninchen und Katzen arbeitete, berichten trotz ihrer ungewöhnlich großen Zahl von Versuchstieren über keine Leberveränderungen. Der Vollständigkeit halber sei noch von Jaksch erwähnt, der als erster einen Hund bis zu $1^1/_2$ Jahren peroral zu vergiften versuchte, aber ebenso wie in einem Verstaubungsversuch mit Manganoxydulsalzen keine klinischen Symptome sehen konnte.

Die bekannte Reizwirkung kleiner Mangandosen *auf das hämatopoetische System* konnten Schwarz und Pagels bestätigen, die bei peroralen Gaben und bei Staubeinblasungen von MnO_2 in die Luftröhre bei Katzen anfangs eine Erhöhung des Hämoglobinprozentgehaltes und der Erythrocytenwerte, später aber ein Absinken beider Werte beschrieben; Ehrismann und Pentschew bestätigten das Vorkommen einer Knochenmarksreizung durch Mangan. Interessant sind schließlich die Beobachtungen von Sato, der bei Zugabe kleinerer Mangandosen eine *Förderung der Gewebsatmung*, bei großen Gaben eine Hemmung derselben beschrieb. Ähnliches sahen Ray und Deysach bei der Messung des O_2-Verbrauches der Schilddrüse nach subcutaner Injektion kleiner und großer Mangandosen.

Für die menschliche Pathologie am bedeutungsvollsten sind *die der neurologischen Symptomatik zugeordneten Veränderungen am Hirngewebe*, die einige Autoren in chronischen Versuchen erzielen konnten. Leider sind die vielzitierten Kaninchenversuche von Lewy und Tiefenbach sowie von Grünstein und Popowa nur mit größter Kritik zu betrachten:

Die peroral vergifteten Tiere zeigten histologisch auf allen in den Arbeiten abgebildeten Schnitten so ausgesprochene entzündliche Veränderungen mit Gliaknötchen und lympho- wie plasmacellulären Infiltraten, daß Zweifel berechtigt erscheinen, ob das bei einigen Tieren Lewys und Tiefenbachs beobachtete neurologische Syndrom nicht ebenso wie die unspezifischen Striatum- und Rindenzellveränderungen der Meningoencephalitis zuzuschreiben ist, an der die Tiere litten, und die sicher nicht mit der Vergiftung in Verbindung zu bringen ist. Die 4 Tiere Grünsteins und Popowas zeigten im übrigen lymphocytäre Infiltratherde zwischen den degenerierten Herzmuskelfasern, eine Degeneration des Nierenepithels und in der Milz eine Hyperplasie der Malpighischen Körper, blutige Infiltrate der Pulpa und polynucleäre Riesenzellen. Es ist daher sehr wohl möglich, daß auch die Leberveränderungen mit Degeneration von Leberzellen, nekrobiotischen Herden, Infiltration und Hypertrophie des Zwischengewebes nicht Folgen einer Schädigung durch Mangan sind, sondern eine der Läsion der übrigen Organe vergleichbare Schädigung bei Allgemeininfektion darstellen.

Das Referat der Tolgskajaschen Arbeit berichtet über $8^1/_2$ Monate lang MnO_2 und $MnSO_4$ inhalierende Kaninchen, Katzen und Hunde, bei denen sich eine *Ganglienzellschädigung und Gliaproliferation in Pallidum und Striatum*, geringer auch in der Rinde, gezeigt hatten —, prinzipiell die gleiche Schädigung, wie sie bei subcutaner Injektion beobachtet wurde.

Am ehesten mit den menschlichen Reaktionsweisen vergleichbar sind die von Mella und von van Bogaert und Dallemagne verwendeten Macacus rhesus-Affen. Mella benützte allerdings wieder den „unphysiologischen" Weg wiederholter intraperitonealer Injektionen. Es überrascht daher nicht, daß 2 der 4 Tiere eine akute Leberentzündung mit nekrotischen Herden und beginnender Fibrose aufwiesen. Die Tiere hatten nach dem 15. Monat choreiforme Bewegungen, ein feines Zittern und krampfhafte Beugungen der Hände, einen gewissen Muskelspann und eine Propulsionstendenz gezeigt — Symptome, über die auch van Bogaert und Dallemagne berichten. Pathologisch-anatomisch bestanden nur unsystematische Ausfälle, pyknotische und sklerotische Zellveränderungen, allerdings vorwiegend in Striatum und Pallidum. Ein hiervon weitgehend abweichendes Bild bot der Affe, den van Bogaert und Dallemagne an 95 Tagen täglich 1 Std lang ein Manganaerosol einatmen ließen. Sein klinisches Syndrom, das sehr genau geschildert wird und im Original nachzulesen ist, erinnert sehr an die nervösen Erscheinungen bei den gewerblichen Vergiftungen des Menschen. Es kulminiert in einer allgemeinen *Rigidität, Hypermetrie und grobem Intentionstremor* und endet mit *Paresen und Beugekontrakturen* vorwiegend der unteren Extremitäten. Die Stammganglien wiesen

überraschenderweise keine Zellveränderungen auf. Statt dessen bestand eine schwere Kleinhirnschädigung mit Untergang einer großen Zahl der Purkinje- und Körnerzellen, verbunden mit Gliastrauchwerkbildung und Proliferation der Bergmann-Glia. Der Nucleus dentatus und die unteren Oliven zeigten eine Lichtung der Zellpopulation und eine deutliche Gliose. Der Nervus opticus wies eine papillomaculäre Degeneration auf; in den Hintersträngen des [illegible]enmarks bestand eine Entmarkung mit dichter Fasergliose. Ein Teil der Vorderhornzellen war ausgefallen. Auch bei diesem Affen bestand wie bei so vielen Laboratoriumstieren eine leichte Meningoencephalitis. Ein Kontrolltier, das 300 Tage lang intramuskuläre Injektionen — insgesamt von 8,2 g Mangan — erhalten hatte, ließ weder klinische Symptome noch einen pathologisch-anatomischen Befund erkennen. Beide Tiere besaßen eine normale Leber, weswegen die Autoren auch die hepatotoxische Theorie des Manganismus ablehnen.

Mit Rücksicht auf die Untersuchungen der BÜCHNERschen Schule über das Auftreten von Mißbildungen und Totgeburten bei tragenden Tieren, die Sauerstoffmangelsituationen ausgesetzt wurden, ist es erwähnenswert, daß die Mäuse der Versuchsreihen von EHRISMANN eine Häufung von Totgeburten und eine Herabsetzung der Wurfgröße, aber keine Mißbildungen zeigten.

Fassen wir die *Ergebnisse der Tierversuche* kurz zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Das dem Körper einverleibte Mangan sammelt sich in der Leber und wird über die Galle durch den Kot ausgeschieden.

2. Die Folgen der Vergiftung hängen wesentlich von der Methode der Giftverabreichung ab.

3. Funktionelle und morphologische Schädigungen der Leber treten nahezu regelmäßig bei akutem oder subakutem Vergiftungsablauf und bei parenteraler Gabe des Giftes auf.

4. Bei chronischen Vergiftungen — vorwiegend auf peroralem Wege oder durch Inhalieren — gehören Leberschädigungen zu den Ausnahmen.

5. Neurologische Symptome und morphologische Veränderungen im Zentralnervensystem kommen bei chronischen Vergiftungen vor. Die Deutung der Befunde ist häufig durch encephalitische Nebenerkrankungen erschwert. Man trifft aber immer wieder auf Berichte über einen bevorzugten Ganglienzellbefall im Striatum, geringer auch in Pallidum und Thalamus. Eine Ausnahme bildet der Einzelbefund eines Affen mit schwerer Kleinhirnschädigung bei VAN BOGAERT und DALLEMAGNE.

6. Das Mangan beeinflußt das Blutbild, die Gewebsatmung, die Fertilität und die Lebensfähigkeit der Feten.

Zu einer Erörterung über die Pathogenese der Manganvergiftung gehören vor allem die Befunde beim Menschen.

Manganvergiftung beim Menschen

Die Schilderung der eingangs skizzierten klinischen Symptomatik ist bei allen Autoren verhältnismäßig einheitlich. Das Bild ist bestimmt durch extrapyramidale Störungen, die schließlich in eine allgemeine Versteifung ausmünden. Nur wenige Autoren schildern einen zweiten Erkrankungstyp, der eigentümlicherweise weitgehend mit der amyotrophischen Lateralsklerose übereinstimmt (Voss). Dabei können die spinalen Symptome isoliert auftreten oder auch von den typischen extrapyramidalen Zeichen und dem Hahnenschritt (Voss) begleitet werden; den extrapyramidalen Symptomen kann auch ein polyneuritisches Bild vorangehen (McCormick).

Den klinisch so differenten Erkrankungstypen entsprechen sehr verschiedene pathologisch-anatomische Befunde, die in den beiden Fällen von Voss denen der amyotrophischen Lateralsklerose entsprechen. Er erwähnt neben ihr allerdings auch leichtere degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen des Striatums. Die Nisslschollen waren geschwunden, das Plasma war aufgelockert, und man fand mehr Abnützungspigment als gewöhnlich — Befunde, denen nach Art und Ausprägung eine pathologische Dignität nicht zweifelsfrei zugesprochen werden kann. Solche Fälle sind aber nicht die Regel. Auf ihre mögliche Entstehungsweise werden wir noch zurückkommen. Ein ganz anderer morphologischer Befund tritt uns mit größerer Regelmäßigkeit bei den Fällen mit extrapyramidalen Symptomen entgegen: Ashizawa berichtete erstmals von einer deutlichen *Verödung des Pallidums*, in dessen innerem Glied die Ganglienzellen fast ausnahmslos untergegangen waren. Die in der Pars externa übriggebliebenen Zellen waren wie die großen Ganglienzellen des Striatums verkleinert, abgerundet oder eingebuchtet mit randständigem Kern und wabigem oder sehr dunklem Protoplasma. Die Gliareaktion war sehr gering. Weiter fiel der große Lipoidreichtum der Ganglienzellen und das zahlreiche, meist intracellulär gespeicherte grünliche Pigment auf. Die perivasculären Räume waren besonders im Putamen erweitert und im Pallidum mantelartig von Pigment umgeben. Den prinzipiell gleichen Befund erhoben Stadler sowie Parnitzke und Peiffer in ihren beiden Fällen. Lag bei ihnen ein diffuser und fast vollständiger *Zelluntergang besonders im inneren Glied des Pallidums* vor, so waren die Nervenzellausfälle im Fall von Canavan, Cobb und Drinker in fokaler Form aufgetreten. In allen diesen Fällen war das *Putamen mitbeteiligt*, wenn auch in weit geringerem Maße als das Pallidum. Bei der Beobachtung von Scholten war das Striatum verschont und auch das Pallidum nur durch den Ausfall einzelner Zellen betroffen. Der Schwerpunkt der Veränderungen lag aber bei diesem 60jährigen Mann, dessen Blutdruck während der 11jährigen ärztlichen Beobachtung von 170/100 auf 210/120 RR gestiegen war, auf Gefäßveränderungen

mit konsekutiven Kreislaufeffekten. Es bestand eine deutliche Arteriosklerose sowie Hyalinose der intracerebralen Gefäße, wie man sie bei Hochdruckkranken zu sehen gewohnt ist. Zwei umfangreiche Erweichungen und zahllose kleine Erweichungs- und Blutungsherdchen ergänzten das Bild. Besonders schwer betroffen waren Thalamus, Substantia nigra und Medulla oblongata. In der Substantia nigra, dem Locus coeruleus und den Oliven war ein großer Teil der Ganglienzellen ausgefallen. Kreislaufschädigungen ähnlicher, wenn auch nicht so stark ausgeprägter Art wies der 56jährige Patient STADLERs auf, in dessen letztem Lebenshalbjahr sich ebenfalls eine Hypertonie entwickelt hatte. Auch CANAVAN, COBB und DRINKER berichten bei ihrem 69jährigen Patienten über kreislaufbedingte Rindenausfälle. Hier entsteht die Frage, ob nicht die Hypertonie selbst mit der Manganvergiftung in Verbindung zu bringen ist.

Wir treten mit diesen Überlegungen in die *Diskussion der Pathogenese* der manganbedingten Hirnveränderungen ein. SCHOLTEN vergleicht die Gefäßveränderungen seines Falles mit denen der Bleivergiftung. Die Frage bleispezifischer Gefäßveränderungen ist nun sehr umstritten und es erscheint zweifelhaft, ob es berechtigt ist, eine Brücke zwischen der Mangan- und Bleivergiftung auf die ähnlich erscheinenden Gefäßveränderungen zu bauen. Ohne Kenntnis der SCHOLTENschen Untersuchung publizierten aber PARNITZKE und PEIFFER einen Fall, an dem sie von ganz anderer Seite her die Frage einer Beziehung zwischen der Blei- und Manganvergiftung aufwarfen. Sie beobachteten eine in den bisherigen Arbeiten nicht vermerkte Besonderheit. Der *Plexus chorioideus* des Gehirns ihres Falles enthielt einen derben braun-schwarzen Knoten, der nach der durch Prof. W. GERLACH (München) ausgeführten spektralanalytischen Untersuchung einen *sehr hohen Gehalt an Mangan und Blei* aufwies sowie eine Erhöhung der Eisenwerte. Im Hirngewebe selbst bestand wie bei STADLERs Fall keine Erhöhung des Mangangehaltes. Dieser Befund einer Speicherung von Schwermetallen, die alle im Braunsteinerz vorkommen, war um so überraschender, als die *letzte Berührung* des Kranken *mit Braunsteinstaub fast 25 Jahre zurücklag.*

Angeregt durch diesen Befund, der eine gewisse Stütze in den von SCHOLTEN geschilderten Veränderungen in der Substantia nigra findet, die nach PENTSCHEW für eine Bleischädigung charakteristisch sein sollen, diskutieren PARNITZKE und PEIFFER die Frage, ob die seltenen Fälle von Manganvergiftung, die unter dem Bild einer *amyotrophischen Lateralsklerose* verlaufen, nicht eher Beziehung zur Bleivergiftung haben. In dieser Richtung liegt ein von MCCORMICK veröffentlichter Fall einer „Encephalitis mit Polyneuritis" bei einem Braunsteinarbeiter, dessen Krankheit ursprünglich als Bleivergiftung aufgefaßt und bei dem auch Blei in den Exkreten chemisch nachgewiesen worden war. Erst später

ging das klinische Bild in das einer chronischen Manganvergiftung über, deren Diagnose nun auch durch den Nachweis erhöhter Manganwerte im Kot gestützt werden konnte. Man wird also in Zukunft bei Braunsteinvergifteten der Frage einer vielleicht möglichen Kombination mit einer Bleivergiftung Aufmerksamkeit widmen müssen, wenn auch keiner der Literaturfälle das reine Bild der Bleivergiftung bietet. Die Toxicität des Mangans wird — wie durch die Tierversuche bereits eindeutig geklärt ist — natürlich nicht in Frage gestellt.

Der von PARNITZKE und PEIFFER geschilderte Patient zeigte eine deutliche *Progredienz seiner extrapyramidalen Störungen auch noch viele Jahre nach Beendigung der Braunsteinexposition*. In diesem Fall ist die Progredienz wohl durch das Mangandepot im Plexus chorioideus zu erklären. Ob aber dieses Verhalten auch für andere Manganvergiftete charakteristisch ist, müßte durch weitere Beobachtungen geklärt werden.

Bei der Ermittlung des Angriffspunktes des Mangans ist mit Hinsicht auf die oben erwähnte Eigenschaft der Leber, das toxische Material in kurzer Zeit aus dem ganzen Körper aufzunehmen und auszuscheiden, daran zu denken, daß die strukturellen Veränderungen im Zentralnervensystem gar nicht auf einem direkten Angriff des Giftes beruhen, sondern einer *eventuellen Leberschädigung* ihre Entstehung verdanken oder mitverdanken. Die nicht seltenen Störungen der Blut-Hirnschranke könnten diese Annahme unterstützen. Wir sahen allerdings bei der Übersicht über die Tierversuche, daß sich die Leberschädigungen vorwiegend bei denjenigen Tieren zeigen, die das Mangan parenteral oder in kurzer Zeit und in hohen Dosen erhalten. Unter den 200—300 klinischen Beschreibungen von Vergiftungen bei Menschen gehören Leberfunktionsstörungen zu den Seltenheiten. Ein Patient DRAGONETTIS erlebte einen akuten Ausbruch des Manganismussyndroms im Anschluß an einen katarrhalischen Ikterus. CASAMAJOR fand autoptisch eine Lebercirrhose. Nur CHARLES berichtet über 7 von 11 untersuchten Fällen, die ohne klinische Manifestation leichte Leberfunktionsstörungen aufwiesen, die sich durch einen positiven Lävulosetest bei normalen direkten und indirekten Bilirubinwerten offenbaren ließen. CHARLES sagt: „It is possible, that the normal liver may secrete some hormone which may act beneficially on the brain, and when this is abeyance the nervous degenerations and symptoms arise." In der Annahme, daß durch die Manganschädigung der Leber dieser Wirkstoff ausfalle, fütterte CHARLES seine Patienten mit roher Leber, wobei er in einem Frühfall eine deutliche Besserung der Symptome beobachten konnte. Die Bedeutung der Befunde von CHARLES wird durch eine Arbeit von STERN und MEYER-BISCH eingeschränkt, die bei Anwendung derselben Methode bei postencephalitischem Parkinsonismus ebenfalls regelmäßig eine

leichte Leberfunktionsstörung bzw. einen positiven Lävulosetest feststellen konnten.

In dieser Hinsicht interessiert die von PENTSCHEW entwickelte Hypothese, daß in der *Leber* ein *Wirkstoff* (Antihypoxydin) gebildet werde, der Einfluß auf die Sauerstoffausnutzung des Hirngewebes ausübe. PENTSCHEW schreibt einer Leberschädigung auf Grund seiner Tierexperimente eine wesentliche Rolle beim Manganismus zu und hält es für möglich, daß die Hirnschädigung durch eine Störung dieses Leberfaktors erfolgt. Seine anregende Synopsis umfaßt eine Reihe von Krankheiten des Zentralnervensystems, deren Zusammenhang mit Leberfunktionsstörungen bekannt ist — wie die WILSONschen hepatolenticuläre Degeneration und die Encephalopathia posticterica infantum — und von Krankheiten und Vergiftungen, von denen sichergestellt ist, daß ihr wirksamer Faktor eine mangelhafte Sauerstoffversorgung oder -ausnutzung ist. Das Gemeinsame im pathologisch-anatomischen Befund dieser Krankheiten ist die Schädigung bestimmter Hirnörtlichkeiten wie des Pallidums, des Corpus Luysi, des Kleinhirnzahnkernes und der unteren Oliven. Wir kennen die besondere Vulnerabilität dieser Kerngebiete gegenüber Sauerstoffmangel vom Morbus coeruleus (SCHOLZ), schweren sekundären Anämien (BÜCHNERsche Schule), und von der Kohlenoxyd-, Blausäure- und Schwefelkohlenstoffvergiftung (A. MEYER, RICHTER). Die *Pallidumschädigung*, welche sich in der Mehrzahl der menschlichen Vergiftungsfälle durch teils unscheinbaren, disseminierten, teils weitgehenden Ganglienzellausfall zeigt, kann als ein *recht charakteristisches Merkmal des Manganismus* betrachtet werden. Sie weist in die Richtung einer Störung der cellulären Oxydationsprozesse durch das Mangan, die nun nicht wie bei hypoxämischen Zuständen auf einem mangelhaften Angebot am Oxydationsmittel O_2 beruht, sondern möglicherweise ähnlich wie beim Cyan in einer Inaktivierung der oxydativen Fermente durch das Schwermetall zu suchen ist. Wir halten gewisse Zweifel an der Frage für berechtigt, ob eine Schädigung der Leberfunktion notwendig ist, um — sei es über ein hypothetisches Antihypoxydin oder andere fermentative Faktoren — eine Stoffwechselsituation zu erzielen, in der die Ganglienzellen des Pallidums als Locus minoris resistentiae in ihrer Funktion gestört werden. In dem Fall von PARNITZKE und PEIFFER waren z. B. bei entsprechenden klinischen Funktionsprüfungen — ebenso wie bei den 10 Fällen von DOGAN und BERITIC — keine Zeichen einer Leberschädigung nachweisbar gewesen. Die Allgemeinsektion hatte auch keine morphologischen Leberschädigungen feststellen können, so daß kein Grund vorliegt, die Mitwirkung einer Leberfunktionsstörung an der nachgewiesenen Pallidumverödung anzunehmen. Es fehlten vor allem auch die bei Leberschädigungen so oft zu beobachtenden großen blassen Gliazellen (STADLER), die ALZHEIMER

und SPIELMEYER bei der hepatolenticulären Degeneration (WILSON-WESTPHAL-STRÜMPELL) beschrieben haben.

Was wir sicher wissen, sind lediglich gewisse *Übereinstimmungen des morphologischen Substrates der Manganvergiftung mit einigen anderen Krankheiten und Vergiftungen, deren pathogenetisches Prinzip in einer mangelnden Sauerstoffversorgung oder einer Hemmung der Sauerstoffutilisation durch das Gewebe zu suchen ist.* Aus diesen Übereinstimmungen schließen wir in Analogie auf gleiche oder ähnliche pathogenetische Vorgänge bei der Manganvergiftung. Es ist dabei durchaus nicht gesagt, daß es allein die Fähigkeit der Sauerstoffausnützung durch das Gewebe ist, die gestört ist, wissen wir doch, wie vielfältig die *physiologischen Aufgaben des Mangans im Fermenthaushalt* sind. RAVERA und BELLOTTI haben die Katalysatorwirkung des Mangans im Kohlenhydratstoffwechsel und seine Rolle im Citronensäurecyclus in einer Übersichtsarbeit zusammengestellt. Sie erwähnen auch seine katalytische Wirkung auf Dipeptidasen und auf gewisse proteolytische Fermente des Uterus und der Placenta. LINDBERG und ERNSTER beschäftigten sich mit dem Einfluß des Mangans als Cofaktor auf die oxydative Phosphorylierung. Nach DEI erhöht Mangan die Aktivität der Arginase, die Arginin in Ornithin und Harnstoff spaltet. Bekannt sind auch die Wirkungen des Mangans auf die Vitamine B_1, C und E. Das letztere ist vor allem interessant wegen der übereinstimmenden Beobachtungen, daß bei Manganvergiftungen eine Libido- und Potenzschwäche zu den frühen Symptomen gehören. Als Manganmangelkrankheit konnte experimentell ein der Kücken-Perosis ähnelndes Bild mit Störungen des Knochenwachstums erzeugt werden. Betroffen waren gerade diejenigen Knochenpartien, deren Stoffwechsel besonders intensiv war. Über Wirkungen auf Schilddrüse, Nebenniere und Hypophyse berichtet die Übersichtsarbeit von H. WOLFF; erhöhte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden beobachtete BOYER. SKINNER und MCHARGUE versuchten die fördernde Wirkung kleiner Mangandosen auf die Hämoglobinbildung durch einen katalytischen Einfluß auf das Eisen zu erklären. Interessant sind hinsichtlich der Wirkung des Mangans auf den Hämoglobinstoffwechsel auch Beobachtungen, die RODIER und RODIER im Rahmen ihrer gemeinsam mit BOYER vorgenommenen und groß angelegten Untersuchung an Arbeitern der marokkanischen Braunsteingruben machten. Sie fanden in zahlreichen Fällen eine erhöhte Koproporphyrinausscheidung im Urin. Man kann hierbei allerdings auch an eine Mitwirkung des Bleis denken. Sicher ist jedenfalls, daß Mangan als Spurenelement physiologisch eine wichtige Rolle im intermediären Stoffwechsel spielt. Das weite Spektrum seiner Wirksamkeit legt es nahe, Schädigungen nicht nur mit einer mangelnden Sauerstoffausnutzung des Gewebes im Sinne einer histo-

toxischen Hypoxydose in Verbindung zu bringen, zu welcher Analogiedeutung der morphologische Befund verleitet.

Das Bild des Manganismus drängt zum Vergleich mit einer Krankheit, die ebenfalls mit einer Störung in der Bilanz eines Spurenelementes einhergeht und klinisch infolge gewisser Übereinstimmung in der Lokalisation der Hirnveränderungen Ähnlichkeit mit dem Manganismus besitzt — der Wilsonschen *hepatolenticulären Degeneration*. Glazebrook und Cumings entdeckten eine Erhöhung, Bearn eine Erniedrigung des Kupfergehaltes im Serum, Denny-Brown und Porter eine erhöhte Kupferausscheidung im Harn. Haurowitz beschrieb Kupferablagerungen im Hirngewebe und im Auge. Das Serumkupfer ist physiologisch an ein α-Globulin, das Coeruloplasmin, gebunden, dessen Gehalt im Serum nach Gastager, Hornykiewicz und Tschabitscher ebenfalls erniedrigt ist. Fast regelmäßig ist hierbei der Hirnprozeß von einer charakteristischen Lebercirrhose begleitet, die ihre Spuren dem Hirngewebe auch durch das Vorherrschen der sog. Leberglia Alzheimers aufprägt (Stadler). Es handelt sich bei der Wilsonschen Krankheit um eine Kupferstoffwechselstörung, die vielleicht unter Vorbehalten mit der Hämochromatose verglichen werden kann, nur schwer aber mit dem Manganismus, der stets Folge einer echten Vergiftung ist. Ein Unterschied beider Krankheiten liegt schon darin, daß bei dem Morbus Wilson eine möglicherweise angeborene Bilanzstörung des Blutkupferspiegels vorhanden ist, während die erhöhten, toxischen Manganmengen nach Reimann und Minot sowie Drinker und Shaw schnell wieder aus dem Blut verschwinden und bei chronisch Vergifteten ein normaler Manganblutspiegel gefunden wird (Mrose, Scader und Sallam). Die im Vergiftungsstadium vorübergehend pathologischen Manganwerte im Serum sind nicht mit den pathologischen Kupferwerten vergleichbar, die mit einer wahrscheinlich hepatogenen Plasma„dyskrasie" zusammenhängen. Mangan geht auch nach Horst im Gegensatz zu Kupfer keine Serumproteinbildung ein. Die toxische Wirkung des Mangans überdauert aber offensichtlich die Zeit, in der ein erhöhter Manganblutspiegel nachweisbar ist.

Diese Tatsache und die Feststellung, daß die Spektralanalyse in den Fällen von Stadler und von Parnitzke und Peiffer keinen erhöhten Mangangehalt des Hirngewebes ergab, die letzteren allerdings eine Mangandepotbildung am Ort der Blut-Liquorschranke, dem Plexus chorioideus sahen, ist schwer mit der Annahme einer unmittelbaren histotoxischen Wirkung des Manganmetalles auf das Hirnparenchym in Einklang zu bringen. Andererseits ist es bisher auch nicht gelungen, mit Bestimmtheit ein Zwischenglied auszumachen, über welches das Gift auf das Zentralnervensystem zur Wirkung gelangte. Der Ort der

Gifteinwirkung auf dieses Zwischenglied des intermediären Stoffwechsels müßte wohl nach der Sachlage außerhalb des Nervengewebes gesucht werden. Es ist möglich, daß die Leber dabei eine Rolle spielt. Ein Beweis für die hepatotoxische Hypothese scheint uns aber im Augenblick noch nicht gegeben zu sein, da die akuten, durch parenterale Manganzufuhr erzeugten Vergiftungen an Tieren, die meist zu Leberstörungen führten, nicht mit den Verhältnissen bei der chronischen Vergiftung des Menschen vergleichbar sind. Für letztere kann man sich bestenfalls vorstellen, daß die uns gegenwärtig zur Verfügung stehenden Leberfunktionsprüfungen noch nicht spezifisch genug sind, um Störungen zu erfassen, wie sie PENTSCHEW vorschweben.

Aus unserer Darstellung ist ersichtlich, daß die wirkliche Sachlage recht kompliziert und in ihren Zusammenhängen noch recht problematisch ist. So sehr der Vergleich der elektiven Pallidumveränderung mit gleichen Hirnveränderungen hypoxischer Genese auf einen der Cyanvergiftung ähnlichen Vorgang im oxydativen Zellstoffwechsel hinweist, so unzulässig erscheint vorderhand noch eine Vereinfachung, welche damit alles erklären wollte.

Es wird zweckmäßig sein, sich nicht zu sehr auf eine „hypoxische" Hypothese festzulegen, sondern auch andere, wahrscheinlich am Fermentsystem des intermediären Stoffwechsels angreifende Giftwirkungen zu erörtern, zumindest jedenfalls den Begriff der Hypoxydose so weit zu fassen, daß darunter auch Nähr- und Wirkstoffmangelzustände verstanden werden.

Wir halten es jedenfalls für notwendig, die Pathogenese der Manganvergiftungen durch neue Tierversuche zu klären. Diese würden zweckmäßig der Methodik von VAN BOGAERT und DALLEMAGNE folgend insbesondere bleifreie Manganverbindungen verwenden. Der Kontrolle von Blutbild, Mangan-Blutspiegel, Leber- und Nebennierenfunktion sowie der Porphyrinverhältnisse käme besonderer Wert zu.

Fassen wir nun die *Befunde am Menschen* und die *Betrachtungen über die pathophysiologische Wirkung* des Mangans zusammen, so kommen wir zu folgenden Schlüssen:

1. Bei Vergiftungen, die durch Kontakt mit Braunsteinerz erfolgen, ist nicht nur auf dessen Mangangehalt, sondern auch auf Bleibeimengungen zu achten.

2. Bei den morphologischen Schädigungen am Zentralnervensystem dürften die Pallidumausfälle für die Manganvergiftung charakteristisch sein.

3. Es ist nicht erwiesen, daß das Mangan als giftiges Metall unmittelbar am Hirnparenchym angreift; insbesondere der fehlende Mangannachweis im Hirngewebe könnte dafür sprechen, daß die Giftwirkung örtlich getrennt unter Vermittlung eines Zwischengliedes erfolgt. Daß

die Pallidumganglienzellen besonders empfindlich darauf reagieren, weist allerdings darauf hin, daß die das Gehirn treffende Noxe an den cellulären Oxydationsprozessen angreift, für deren Störung eben die Nervenzellen dieses Kerngebietes besonders empfindlich sind. Die Rolle, die das Mangan als Spurenelement bei zahlreichen Reaktionen des intermediären Stoffwechsels spielt, läßt es möglich erscheinen, daß an der Giftwirkung auch noch andere Faktoren der Gewebsernährung beteiligt sind. Nach okkulten Mangandepots sollte bei jeder Sektion Braunsteinvergifteter gefahndet werden.

4. Mit den gegenwärtigen Methoden klinisch erkennbare Funktionsstörungen und morphologisch nachweisbare Schädigungen der Leber gehören bei der chronischen Manganvergiftung des Menschen zu den Seltenheiten. Eine Beteiligung der Leber an der Stoffwechselstörung ist möglich, aber gegenwärtig nicht beweisbar.

Literatur

Amdur, M. O., L. C. Norris and G. F. Heuser: The need of manganese in bone development by the rat. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **59**, 254 (1945). — Ashizawa, R.: Über einen Sektionsfall von chronischer Manganvergiftung. Jap. J. Med. Sci., Trans. **1**, 173 (1927). — Baader, E. W.: Manganvergiftungen in Elementefabriken. Arch. Gewerbepath. **4**, 101 (1932). — Manganpneumonie. Ärztl. Sachverst.ztg **1937**, Nr 6, 75. — Eine Reisestudie über schweren Manganismus bei ägyptischen Mangangrubenarbeitern. Arch. Gewerbepath **9**, 477 (1939). — Bargero, A.: Il manganese introdotto per via endovenosa e gastrica. Bull. Soc. med. Bologna **6**, 199 (1906). — Bauer, M., u. I. Hagen: Explosions- und Gesundheitsgefahren beim Vermahlen von Ferromangan. Arbeitsschutz **1942**, H. 3, 112. — Becker, V.: Geweblich gebundener Sauerstoffmangel (histotoxisch bedingte Hypoxydose). Klin. Wschr. **1954**, 577. — Beintker, E.: Manganeinwirkung bei dem elektrischen Lichtbogenschweißen. Zbl. Gewerbehyg. **9**, 207 (1932). — Bertrand, G.: Sur l'importance physiologique du manganèse et d'autres éléments contenus dans les organismes à l'état de traces. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. **2**, 192 (1939). — Bertrand, G., et F. Medigreceanu: Recherches su le manganèse normal du sang. Ann. Inst. Pasteur. **26**, 1013 (1912); **27**, 282 (1913). — Bertrand, G., et H. Nakamura: Recherches sur l'importance du manganèse pour les animaux. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **17**, 81 (1935). — Bickert, F. W.: Studien über Manganvergiftung. Teil I: Braunstein, Vorkommen, Gewinnung und Verarbeitung. Teil II: Gesundheitsverhältnisse der Arbeiter in Braunsteinmühlen. Arch. Gewerbepath. **4**, 674, 689 (1933). — Bogaert, L. van, et M. Dallemagne: Sur une atrophie cérébelleuse corticale observée chez le singe dans l'intoxication par aérosols manganeux. Trav. Inst. Bunge **4** (1947). — Approches expérimentales des troubles nerveux du manganisme. Mschr. Psychiatr. **111**, 60 (1945/46). — Boyer, J., et J. Rodier: Aspects neurologique de l'intoxication professionelle par le manganèse. Revue neur. **90**, 13 (1954). — Le manganisme chronique professionel. Marseille méd. **92**, 97 (1955). — Boyer, P. D., J. H. Shaw and P. A. Philipps: Studies on manganese deficiency in the rat. J. of Biol. Chem. **143**, 417 (1942). — Bradley, H. C., and M. Morse: Untersuchungen über Leberverdauung durch Proteinasen. J. of Biol. Chem. **21**, 209 (1915). — Bryan, A. W.: Report of a case (Chronic manganese poisoning). Arch. of Neur. **37**, 1448 (1937). — Bubarev, A.: Über die

Schädlichkeiten, die mit der Verladung des Mangans auf den Schiffen verbunden sind. Gig. i Pat. Truda **1931**, H. 6, 85. — Büttner, H. E.: Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen. Erg. inn. Med. **58**, 1 (1940). — Büttner, H. E., u. E. Lenz: Über die Möglichkeit von Manganschäden im Braunsteinbergwerk. Arch. Gewerbepath. **7**, 672 (1937). — Canavan, M., St. Cobb and C. K. Drinker: Chronic manganese poisoning. Report of a case, with autopsy. Arch. of Neur. **32**, 500 (1934). — Casamajor, L.: An unusual form of mineral poisoning affecting the nervous system: Manganese? J. Amer. Med. Assoc. **60**, 646 (1913). — Casjaghy, M., u. B. Purjesz: Die Wirkung künstlicher Leberläsionen auf die Vergiftungen des Nervensystems. 16. Jahresversig Ver. Ungar. Psychiater, Budapest, Nov. 1942. [Autoreferat in Zbl. Neur. **104**, 305 (1943).] — Caskey, C. D., W. D. Gallup and L. C. Norris: The need for manganese in the bone development of the chick. J. Nutrit. **17**, 407 (1939). — Cervinska, F.: Pharmacologie et toxicologie du manganèse. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 262 (1929). — Charles, J. R.: Manganese toxaemia. With special reference to the effects of liver feeding. Brain **50**, 30 (1927). — Cheramy, P., et A. Lemos: Contribution à la toxicologie des permanganates des sodium et potassium. J. Pharmacie VIII, **30**, 249 (1939). — Davies, T. A. L., and H. E. Harding: Manganese pneumonitis for the clinical and experimental observations. Brit. J. Industr. Med. **6**, 82 (1949). — Dogan, S., and T. Beritic: Clinical and industrial hygiene aspects of occupational manganese poisoning (with report of ten cases). Arch. Hig. Rada **4**, 1939 (1953). — Dragonetti, M.: Sull'avvelenamento cronico da manganese (con relazione di un caso personale). Rass. Med. appl. Lav. industr. **9**, 94 (1938). — Drinker, C. K., L. A. Shaw and K. Drinker: The deposition and subsequent course of particulate material (Manganese dioxide and manganese metasilicate) administered intravenously to cats and to rabbits. J. of Exper. Med. **37**, 829 (1923). — Drinker, C. K., and L. A. Shaw: Quantitative distribution of particulate material (manganese dioxide) administered intravenously to the cat. J. of Exper. Med. **33**, 77 (1921). — Edsall, D. L., C. K. Drinker: The clinical aspects of chronic manganese poisoning. Contr. Med. Biol. Res. dedic. to Sir Will. Osler, Bd. I, S. 447. 1919. — Edsall, D. L., F. P. Wilbur and C. K. Drinker: The occurence course and prevention of chronic manganese poisoning. J. Industr. Hyg. **1**, 183 (1919). — Ehrismann, O.: Untersuchungen über die Aufnahme von Staub durch die Atemwege. I. Mitt. Quantitative Versuche über die Aufnahme von blei- und kupferhaltigem Staub durch die Atemwege. Z. Hyg. **114**, 224 (1933). — Untersuchungen über die Aufnahme von Braunsteinstaub durch die Atemwege. Z. Hyg. **117**, 662 (1935). — Über den Einfluß des Mangans auf Körpergewicht und Fortpflanzung. Zbl. Hyg. **122**, 171 (1939). — Embden, H.: Ein neuer Fall von Manganvergiftung mit Manganstottern bei einem Braunsteinmüller. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 472. — Demonstration eines frischen Falles von Manganvergiftung bei einem Braunsteinmüller. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 2054. — Fairhall, L. T., and P. A. Neall: Industrial manganese poisoning. US. Publ. Health Serv. **1943**. — Ferraro, A., and L. R. Morrison: Illuminating gas poisoning. An experimental study of the lesions of the nervous system in acute and chronic stages. Psychiatr. Quart. **2**, 506—541 (1928). — Fiessinger, N., et G. Albot: Sur le développment et le groupement des cirrhoses du foie. Ann. d'Anat. path. **6**, 895 (1929). — L'atrophie jaune subaigue du foie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **46**, 102 (1930). — Findlay, G.: Experimental production of biliary cirrhosis by salts of manganese. Brit. J. Exper. Path. **5**, 92 (1924). — Freise, F. W.: Berufskrankheiten von Manganerz-Bergleuten und -Verladern. Beobachtungen aus brasilianischen Betrieben. Arch. Gewerbepath. **4**, 1 (1932). — Garcia, M., and R. Peñalver: Manganese poisoning in the mines of Cuba. Industr. Med. a. Surg. **22**, No 5

(1953). — Gil y Gil, C.: Die Immunität im Nierenepithelgewebe. Beitr. path. Anat. **72** (1924). — Gmelin, C.: Wirkungen des Basyts usw. auf den tierischen Organismus. Tübingen 1924. Zit. bei Pentschew. — Gros, H., und E. J. Kirnberger: Zur Frage des Zusammenhangs zwischen Erkrankungen des ZNS und der Leber. Acta hepatol. **2**, 21 (1955). — Grünstein, A. M., u. N. Popowa: Experimentelle Manganvergiftung. Arch. f. Psychiatr. **87**, 742 (1929). — Hamamoto, E.: Studies on the relation between B_1 avitaminosis and manganese on the distribution and the influences of manganese concerning the B_1 avitaminosis. Orient. J. Dis. Infants **18**, 21 (1935). — Handovsky, H., H. Schulz u. M. Staemmler: Über akute und chronische Schwermetallvergiftungen. I. Mitt. Manganvergiftung. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **110**, 265 (1925). — Heine, W.: Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über Manganvergiftungen und „Manganpneumonien". Z. Hyg. **125**, 3 (1944). — Hendrych, F., und K. Klimesch: Gibt es eine chronische Eisenvergiftung? Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **178**, 178 (1935). — Hurst, E. W., and P. E. Hurst: The ectiology of the hepatolenticular degeneration: experimental liver cirrhosis; poisoning with manganese, chloroform, phenylhydrazine, bile and guanidin. J. of Path. **31**, 303 (1928). — Jaksch, R. v.: Über Mangantoxikosen und Manganophobie. Münch. med. Wschr. **1907**, 969. — Jötten, R. W.: Tierexperimentelle Untersuchungen über Lungenveränderungen nach Manganstaubinhalation. Arbeitsschutz **1939**, H. 3. — Kobert, R.: Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **16**, 370 (1883). — Langecker, H.: Mangan. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. III. 1934. — Leclercq, J.: Diagnostic des intoxications professionelles par le manganèse. Arch. Gewerbepath. **5**, 337 (1934). — Lemos, A. C.: Recherches toxicologiques expérimentales sur le manganèse. Arch. Mal. profess. **1**, 119 (1938). — Lewy, F. H., u. L. Tiefenbach: Die experimentelle Manganperoxydencephalitis. Z. Neur. **71**, 303 (1921). — Lindberg, O., and L. Ernster: Manganese a co-factor of oxydative phosphorylation. Nature (Lond.) **173**, 1038 (1954). — Lisi, L. de: Sull'avvelenamento cerebrale cronico da manganese. Riv. Pat. nerv. **54**, 349 (1939). — Loebe, C. V.: Über Manganismus, insbesondere über den Hahnentritt. J. Psychol. u. Neur. **47**, 220 (1936). — Lund, C. C., L. A. Shaw and C. K. Drinker: Quantitative distribution of particulate material administered intravenously to the dog, rabbit, guinea pig, rat, chicken, and turtle. J. of Exper. Med. **33**, 231 (1921). — Lyon-Caen, L., et A. Jude: Un cas d'intoxication chronique par le bioxyde de manganèse; parkinsonisme manganique. Ann. Méd. lég. etc. **14**, 511 (1934). — Mansfeld, G., u. P. Liptak: Die quantitative Änderung der Hirnlipoide während der extrauterinen Entwicklung. Pflügers Arch. **152**, 68 (1913). — Martin, J. F.: Recherches expérimentales sur physiogénèse des stades initiaux de la cirrhose hépatique. Ann. Méd. **21**, 89 (1927). — McCormick, S. A.: Encephalitis with polyneuritis; inhalation of chemical dust. Wisconsin Med. J. **36**, 551 (1937). — McNally, W. D.: Manganese poisoning case. Industr. Med. **4**, 349 (1935). — Mella, H.: The experimental production of basal ganglion symptomatology in Macacus Rhesus. Arch. of Neur. **11**, 405 (1924). — Mrose, H.: Zur Methodik der Manganbestimmung in Blut und Stuhl. Ärztl. Sachverst.ztg **47**, 125 (1941). — Nilsson, R., F. Alm u. D. Burström: Mangan als Vertreter für Magnesium im Betriebsstoffwechsel und im Baustoffwechsel der Zelle. Arch. Mikrobiol. **12**, 353 (1941/42). — Oettingen, W. F. v., and T. Sollmann: Manganese: The failure of its oral administration to affect the health of birds. J. Industr. Hyg. **9**, 48 (1927). — Manganese. Its distribution, pharmacology and health hazards. Physiologic. Rev. **15**, 175 (1935). — Parnitzke, K. H., u. J. Peiffer: Zur Klinik und pathologischen Anatomie der chronischen Braunsteinvergiftung. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **192**, 405 (1954). — Peñalver, R.:

Manganese Poisoning Industr. Med. a. Surg. **24**, 1 (1955). — PEÑALVER, R., u. M. DE CATURLA: Intoxicacion por manganeso. III. Congr. Amer. Med. del Trabojo Caracas 1955. — PENTSCHEW, A., u. H. KASSOWITZ: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Metallsalze auf das ZNS von Kaninchen. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **164**, 667 (1932). — Encephalopathia posticterica infantum. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **180**, 118 (1948). — Über die Beziehungen zwischen Gehirn und Leber bei der Encephalopathia posticterica infantum im Lichte neuerer Forschungsergebnisse. Nervenarzt **20**, 220 (1949). — Vergiftungen. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. XIII. Im Druck. — POLICARD, A.: Histospectrographic study of manganese fixation in experimental manganese intoxication. Rev. Soc. argent. Biol. **11**, 155 (1935). — RAO, P. K.: Die Beziehungen des Mangans zu Leberveränderungen. Beitr. path. Anat. **87**, 599 (1931). — RAVERA, M., e R. BELLOTTI: In tema di manganismo professionale. Lav. e Med. **9**, 1 (1955). — RAY, T. W., and L. J. DEYSACH: Storage of manganese by thyroid, effect on oxygen consumption of the guinea pig. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **51**, 228 (1942). — REDDY, D. G., and S. V. R. RAO: Blood and bone-marrow in precirrhotic toxic splenomegaly due to manganese. Ind. J. Med. Res. **32**, 93 (1944). — REIMANN, C. K., and A. S. MINOT: A method of manganese quantitation in biological material together with data on the manganese content of human blood and tissues. J. of Biol. Chem. **42**, 329 (1920). — Absorption and elimination of manganese ingested as oxides and silicates. J. of Biol. Chem. **45**, 133 (1920). — REPLOH, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über Lungenveränderungen nach Manganstaubinhalation. Reichsarb.bl. **19** (1939). — RICHARDS, N. B.: The colorimetric determination of manganese in biological material. Analyst **55**, 554 (1930). — RÖSSLE, R.: Die Entzündungen der Leber. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. V/1. 1930. — SATO, J.: Nouvelles recherches biologiques sur le manganèse. Arch. internat. Pharmacodynamie **36**, 49 (1929). Zit. bei v. OETTINGEN. — SCANDER, A., and H. A. SALLAM: A report on 11 cases of chronic manganese poisoning. J. Egypt. Med. Assoc. **19**, 57 (1936). — SCHLOCKOW: Eigenartiges Rückenmarksleiden der Zinkhüttenarbeiter. Dtsch. med. Wschr. **1879**, 208, 221, 222. Zit. bei HEINE. — SCHOLTEN, J. M.: On manganese encephalopathy. Fol. psychiatr. néerl. **56**, 878 (1953). — SCHOPPER, W.: Über Lungenentzündungen bei Brauneisensteinbergarbeitern. Arch. f. Hyg. **104**, 175 (1930). — SCHOTTKY, J.: Chronische Manganvergiftung und ihre Behandlung mit Belladonna. Dtsch. med. Wschr. **1942I**, 250. — SCHWARZ, L.: Beobachtungen an Gefolgschaftsmitgliedern einer Braunsteinmühle. Arch. f. Hyg. **129**, 265 (1943). — SCHWARZ, L., u. J. PAGELS: Versuche zur Frühdiagnose der gewerblichen Manganvergiftung. Arch. f. Hyg. **92**, 77 (1924). — SKINNER, J. T., and J. S. MCHARGUE: Effect of manganese intake upon concentration of bisulfite-binding substances in blood. Amer. J. Physiol. **141**, 647 (1944). — Supplementary effects of arsenic and manganese on copper in the synthesis of hemoglobin. Amer. J. Physiol. **145**, 500 (1946). — SMITH, E. L., and M. BERGMANN: The activation of intestinal peptidases by manganese. J. of Biol. Chem. **138**, 789 (1941). — STADLER, H.: Zur Histopathologie des Gehirns bei Manganvergiftung. Z. Neur. **154**, 62 (1936). — STARKENSTEIN, E.: Zur experimentellen Analyse chronischer Vergiftungen. Klin. Wschr. **1932**, 1697. — STERN, F., u. R. MEYER-BISCH: Über Leberfunktionsstörungen bei epidemischer Encephalitis. Klin. Wschr. **1922**, 1559. — TOLGSKAJA, M. S.: Morphologische Veränderungen im ZNS bei experimenteller Vergiftung mit Manganverbindungen. Z. Neuropath. **52**, 32 (1952). Ref. Zbl. Neur. **125**, 311 (1953). — URECHIA, C. J., G. PAMFIL et RETEZEANU: Le manganèse sanguin dans quelques affections nerveuses. Paris méd. **1934**, 330. — VOSS, H.: Über das Vorkommen von beruflichen Mangan-

vergiftungen in der Stahlindustrie. Arch. Gewerbepath. **9**, 453 (1939). — Progressive Bulbärparalyse und amyotrophische Lateralsklerose nach chronischer Manganvergiftung. Arch. Gewerbepath. **9**, 464 (1939). — Rückenmark und peripheres Nervensystem bei chronischer Manganvergiftung. Arch. Gewerbepath. **10**, 550 (1941). — Walbum, L. E.: Die Einwirkung des Mangans auf die Fähigkeit des Organismus, Giftstoffe bakterieller oder anderer Natur unschädlich zu machen. Acta path. scand. (Københ.) **21**, 3 (1944). — Metallsalztherapie. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1188. — Walbum, L. E., et J. R. Moerch: L'importance des sels métalliques dans l'immersion et en particulier dans la production de l'antitoxine diphtérique et de l'agglutinine pour le B. coli. Ann. Inst. Pasteur **37**, 396 (1923). — Wallgren, A.: Om kronisk manganförgiftning. Nord. Med. **1948**, 336. — Warburg, O.: Wirkung der Blausäure auf die katalytische Wirkung des Mangans. Biochem. Z. **233**, 245 (1931). — Wiese, A., and B. C. Johnson: A new method for the microdetermination of manganese in biological materials. J. of Biol. Chem. **127**, 203 (1939). — Wolff, H.: Bedeutung und Problemstellung der Spurenstofforschung für die Balneologie. Medizinische **1952**, Nr 17. — Zanetti, E.: Comportamento della bilirubina e del bilinogeno urinario e fecale nella intossicazione sperimentale da manganese. Ref. Rass. Med. industr. **1942**, Nr 8/9. — Zolezzi, G.: Distribuzione del manganese negli organi nella intossicazione sperimentale. Med. Lav. **28**, 235 (1937). — L'apparato reticulo-endoteliale nell'intossicazione da manganese. Med. Lav. **28**, 257 (1937).

Weitere Literatur bei Parnitzke und Peiffer.

Dr. med. Jürgen Peiffer,
Hirnpathologisches Institut der Deutschen Forschungsanstalt
für Psychiatrie (Max-Planck-Institut), München, Kraepelinstr. 2

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 14, S. 428—446 (1956)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Köln (Direktor: Professor Dr. H. W. Knipping), der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien, Moers a. Rh., und der Silikose-Forschungsabteilung der Rheinpreußen AG für Bergbau und Chemie, Homberg am Niederrhein (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. G. Worth)

Hat die Inhalation von Feinstäuben einen unmittelbaren Einfluß auf die Atmung und den Gasstoffwechsel?

III. Mitteilung

Von

G. Worth, H. Valentin, L. Gasthaus und E. Schiller

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 16. September 1955)

Auf dem Gebiete der Staubinhalationskrankheiten war bis vor einiger Zeit das Interesse in erster Linie auf ihr pathologisch-anatomisches, klinisches und röntgenologisches Bild gerichtet. Während ein fast unübersehbares Schrifttum hierüber besteht, finden wir beim Studium der Funktion des broncho-pulmonalen Systems unter der unmittelbaren Einwirkung von Staubaerosolen noch recht wenige gesicherte Erkenntnisse. Im gegenwärtigen Streit der Meinungen über den Zusammenhang von Häufigkeit und Art der Bronchitiden, von Bronchialspasmen und von Emphysem mit den besonderen Arbeitsbedingungen staubgefährdeter Arbeiter mangelt es meist an genügend gesichertem Beweismaterial. Viele noch ungeklärte Punkte des großen Fragenkomplexes, z. B. die momentanen funktionellen Auswirkungen von Staub auf das respiratorische System, werden einer Klärung wesentlich nähergebracht, wenn wir sowohl die Staubinhalation selbst als auch die durch sie ausgelösten broncho-pulmonalen Reaktionen quantitativ und qualitativ gleichzeitig austesten.

In einer früheren Mitteilung haben wir an Hand klinischer, spirographischer und blutanalytischer Untersuchungen an 30 gesunden Bergleuten direkt *vor* und *nach* einer $7^1/_2$stündigen Untertagearbeit in einem linksniederrheinischen Steinkohlenbergwerk darlegen können, daß eine akut einsetzende meßbare Funktionsminderung im respiratorischen System infolge der Einwirkung staubhaltiger Grubenluft nicht zu verzeichnen ist (Worth, Valentin, Gasthaus, Hoffmann und Venrath 1955). Aber auch die Frage einer etwaigen akuten respiratorischen Funktionseinbuße bei Bergleuten *während* der staubgefährdeten Arbeit mußten wir auf Grund weiterer Untersuchungen unter entsprechenden Bedingungen verneinen, wobei wir unseren Untersuchungsstandort in den Untertagebetrieb unmittelbar an die staubgefährdeten Arbeitsplätze verlegten. Die Vitalkapazität und der Atemgrenzwert unterschritten bei den

einzelnen Untersuchungsgängen von 43 Bergleuten vor, während und nach der Untertagearbeit in keinem Falle die Sollgrenze. Außerdem trat während der Untertagearbeit in staubreicher Atmosphäre und unmittelbar nach der Ausfahrt eine Reduktion dieser Atemgrößen nicht ein. In einigen Fällen machte sich eher die Tendenz einer Zunahme bemerkbar, wobei zu erwägen ist, ob durch den Einfluß der Arbeit (eventuell auch körpereigener Adrenalineffekt) die Ausschöpfung der pulmonalen Reserven verbessert wurde. Ergänzende Kontrollbestimmungen nach Aludrininhalation waren ohne jeden Einfluß auf die normalen Ausgangswerte. Desgleichen ließen sich auch bei dem Atemstoß eindeutige Einschränkungen nicht nachweisen. Sowohl vor, während und nach der Arbeit im Bergwerk als auch unter dem Einfluß von Aludrininhalation ergaben sich durchweg normale und praktisch konstante Größen.

Von besonderem Interesse waren die auskultatorischen Befunde von insgesamt 45 Bergleuten vor, während und nach der Arbeit unter Tage. 10 Personen hatten bereits vor der Einfahrt Nebengeräusche über den Lungen, von den restlichen 35 Untersuchten, die vor der Schicht einen unauffälligen Lungenbefund boten, fanden wir unter Tage bei 10 Bergleuten Nebengeräusche, die in 6 Fällen auch direkt nach der Schicht noch nachweisbar waren. Bei insgesamt 17 Bergleuten, die während der Arbeit unter Tage Nebengeräusche über den Lungen hatten, ließen wir 8 Probanden abhusten, wonach in 6 Fällen die Nebengeräusche völlig verschwanden. In 10 Fällen führte die Aludrininhalation 5mal einen normalen Auskultationsbefund herbei, 3mal blieb er unverändert, und 2mal traten die Nebengeräusche stärker in Erscheinung. Zweifellos waren die auskultatorischen Phänomene recht inkonstant und größtenteils flüchtiger Natur, so daß sie noch nicht ohne weiteres zu der Annahme einer Bronchitis berechtigen. Ebenso scheinen die ursächlichen Beziehungen zu Bronchialspasmen keineswegs gesichert, zumal auch die Ergebnisse der spirographischen Untersuchungen in keinem Falle eine Funktionseinbuße im respiratorischen System aufdeckten. Zur Klärung, inwieweit natürliche Abwehrfunktionen, wie Sekretion, oder auch rein mechanische Einflüsse, wie Verunreinigung und Verlegung kleinerer Bronchiallumina durch inhalierte Stäube, als Ursache für die auskultatorisch nachweisbaren Geräusche in Betracht kommen, beabsichtigen wir weitere Untersuchungen unter geeigneten Versuchsbedingungen.

Wenn wir auch durch unsere bisherigen Untersuchungen spastische Reaktionen der Bronchialmuskulatur durch die Staubeinwirkung im Untertagebetrieb nicht sicher ausschließen konnten, so ließ sich jedoch eine akute spirographisch und blutanalytisch meßbare respiratorische Funktionseinschränkung bei gesunden Bergleuten nicht nachweisen. Da wir diese Ergebnisse jedoch nur auf jene Staubbelastungen

beziehen können, wie sie in unseren linksniederrheinischen Steinkohlengruben im allgemeinen gegeben sind — wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß wir für unsere Untersuchungen besonders staubgefährdete Arbeitsplätze auswählten und daß die Silikose in diesen Gruben eine den übrigen Ruhrzechen entsprechende durchschnittliche Häufigkeit aufweist —, so blieb doch die Frage offen, wieweit höhere Staubdosierungen in quantitativer und qualitativer Hinsicht die verschiedenen Schutz- und Abwehrmechanismen des Bronchialsystems beeinträchtigen können.

Eine diesbezügliche Fragestellung liegt der Arbeit von Dautrebande, Alford, Highman, Downing und Weaver (1948) zugrunde, und zwar wurden 3 gesunde Versuchspersonen durch dichte Mundstücke in ein geschlossenes Kreislaufsystem eingeschaltet, in das sich aus mehreren Flaschen verschiedene Stäube und Aerosole ohne Volumenänderung einbringen ließen und in welchem der laufend verbrauchte Sauerstoff fortwährend ersetzt wurde. Die Atembewegungen wurden an einem Kymographen registriert. Als Substanzen wurden benutzt: Aluminiumpulver (McIntyre), Aluminiumhydrat (H-1010 Aluminum Co. of America), Willemit, Dolomit, Calschist, Kupfersulfat und Zinksulfat. Die durchschnittliche Größe der inhalierten Partikel war kleiner als 1 μ. Die inhalierte Substanz rief keinerlei subjektive Nebenerscheinungen hervor. Die Untersuchungen ergaben folgendes:

Alle Stäube führten unmittelbar eine Pneumokonstriktion herbei, und zwar war der Effekt unabhängig davon, ob es sich um kieselsäurehaltiges Material oder um andere Stäube handelte. Da die Verminderung des Lungenvolumens oft mehr als 1 Liter betrug, erscheint es den Autoren sicher, daß die kleineren Luftwege sich kontrahieren, da eine Konstriktion der Bronchen allein kaum eine solch große Veränderung hervorrufen könnte. Weiterhin trat eine schnelle flache Atmung ein, die auch noch einige Minuten anhielt, wenn der Untersuchte wieder staubfreie Luft atmete. Bei wiederholter Staubinhalation durch dieselbe Versuchsperson rief die 2. und 3. Staubinhalation eine zunehmende Verstärkung dieser Symptome hervor; die Pneumokonstriktion war noch ausgesprochener, und die Atmung wurde frequenter. Die Verabreichung von Aludrin-Aerosol (0,2%, 0,1%) im Anschluß an die Staubatmung löste eine baldige Zunahme des Lungenvolumens aus. Das Ausmaß der Dilatation war so groß, daß das Lungenvolumen gewöhnlich das Normale überschritt. Mit der Dilatation wurde die Atmung langsam und tief. Im normalen Luftstrom bildete sich das Lungenvolumen dann allmählich auf Normalwerte zurück. Gab man nach Dilatation der Lunge durch pneumodilatatierende Aerosole dieselbe Staubmenge wie vorher, so war die spastische Reaktion auf den Staub entweder vermindert oder fehlte völlig. In den Fällen, in denen ein konstriktorischer Effekt durch Staub

auch nach der Aerosolinhalation noch hervorgerufen wurde, verhinderte eine zweite oder dritte Verabreichung von Aerosolen jedwede Pneumokonstriktion während der folgenden Staubinhalation.

Methodik (vgl. Abb. 1)

Zur Aufklärung der oben dargestellten Problematik ergänzten wir die ergospirographische Apparatur nach KNIPPING durch einen Staubentwickler nach WRIGHT, eine Leybold-Luftdruckpumpe, ein Filterzwischenstück und einen Thermalpräcipitator nach GREEN und WATSON.

Der *Ergospirograph nach* KNIPPING gehört zu den Gasstoffwechselapparaten mit geschlossenem, ventilfreiem Kreislauf. Er besteht aus dem Spirometer, einer Lamellenrotationspumpe, einem CO_2-Absorber mit Natronkalk und der Gesichtsmaske für den Anschluß des Probanden. Beweglich für Volumenänderungen ist dabei lediglich die durch Sperrwasser abgedichtete Spirometerglocke. Sie registriert alle Schwankungen mittels Glaskapillarschreiber auf geeichten Papierrollen, welche auf einem Wechsellaufkymographen in bestimmten Geschwindigkeiten ablaufen (15, 25, 50, 300 und 3000 mm/min). Die Pumpe sorgt für ein dauerndes Zirkulieren der im System befindlichen Luft. Ein Strömungsmesser zeigt die Umlaufgeschwindigkeit in Litern je Minute an. Diese läßt sich entsprechend der Belastungshöhe zwischen 150 und 250 Liter variieren. Der Luftdruck im System entspricht den Außenluftverhältnissen. Er wird durch ein Druckausgleichventil kontrolliert. Die Apparatur ist zur Konstanthaltung der Lufttemperatur mit automatisch arbeitenden Kontaktthermometern und Kühlvorrichtungen ausgestattet.

Der Proband entnimmt diesem System ständig Sauerstoff. Das ausgeatmete CO_2 wird an Natronkalk gebunden. Das Absinken der Spirometerglocke zeigt den Sauerstoffverbrauch volumetrisch an. Der Anstieg der Atemkurve in der Zeiteinheit ergibt somit die Sauerstoffaufnahme.

Da größere Schwankungen des Sauerstoffgehaltes in der Systemluft bei Luftatmung insbesondere bei höheren Belastungen unphysiologisch sind und Störungen in der Sauerstoffaufnahme verdecken oder verursachen können, wurde ein Sauerstoffstabilisator in die Apparatur eingeschaltet. Dieses Gerät gestattet, O_2-Verbrauch und Atmung in Ruhe und bei Belastung über längere Zeit zu messen, ohne daß sich der O_2-Gehalt in der Systemluft nennenswert ändert. Erreicht wird dies durch eine fortlaufende, regulierbare Sauerstoffzufuhr parallel zum O_2-Verbrauch bei gleichzeitiger Entnahme volumetrisch gleicher Mengen Systemluft.

Zur meß- und reproduzierbaren körperlichen Belastung hat sich uns besonders die Drehkurbelarbeit am Wirbelstromergometer bewährt. Auf

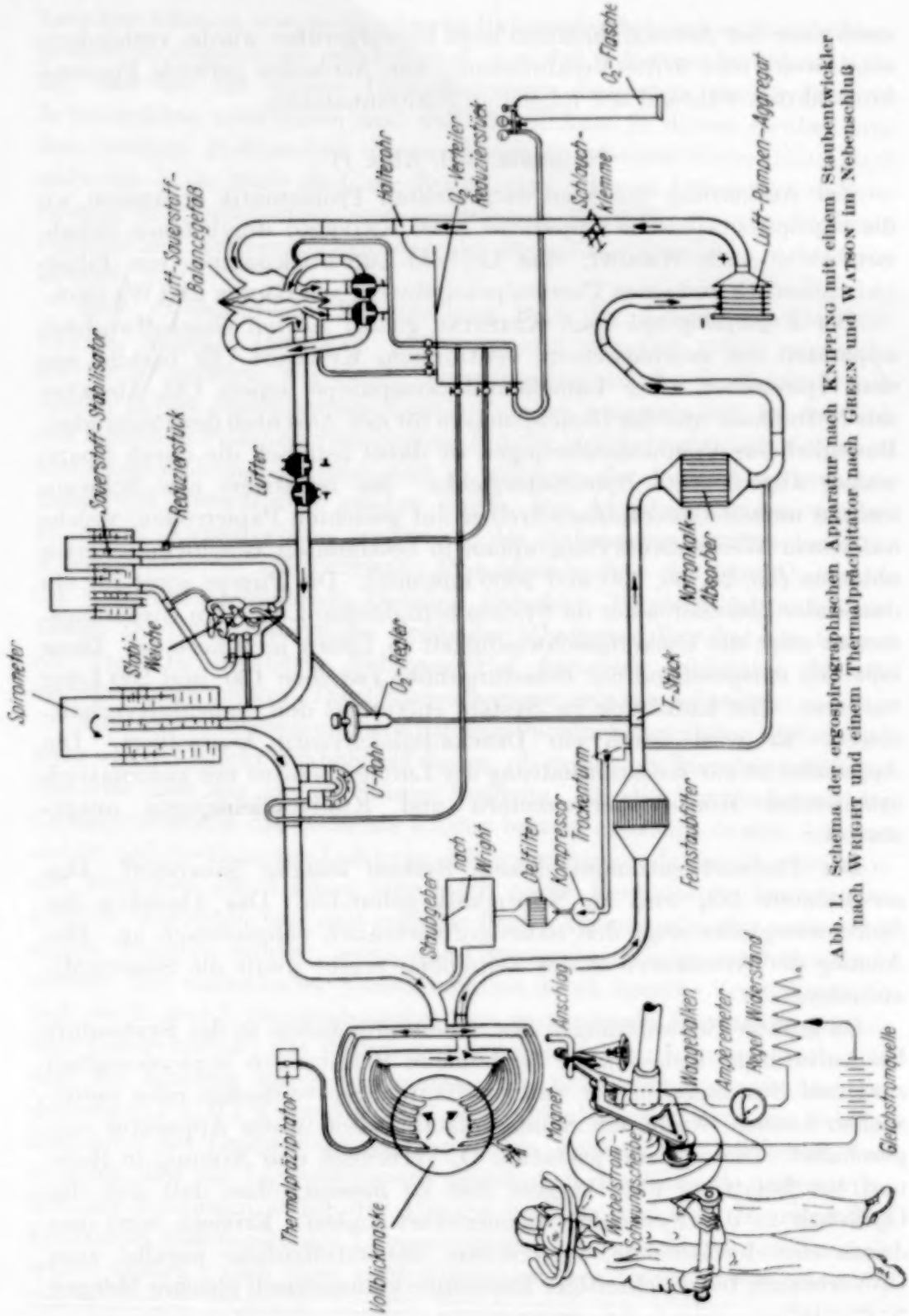


Abb. 1. Schema der ergospirographischen Apparatur nach Knipping mit einem Staubentwickler nach Wright und einem Thermalpräcipitator nach Green und Watson im Nebenschluß

weitere Einzelheiten der Ergospirographie kann in diesem Zusammenhang verzichtet werden. Es sei auf Knipping, Bolt, Valentin und Venrath (1955) verwiesen.

Der in einen Nebenschluß des Ergospirographen eingebaute *Staubentwickler nach* WRIGHT (1950) gestattet, konstante Staubkonzentrationen mit einer Genauigkeit von ± 20% über unbegrenzte Zeiträume zu erzeugen. Die Apparatur, deren Gesamtansicht Abb. 2 und deren Konstruktionsprinzip Abb. 3 wiedergibt, enthält den Versuchsstaub in zusammengepreßter Form in dem Hohlzylinder *A*. Jeder Staub läßt

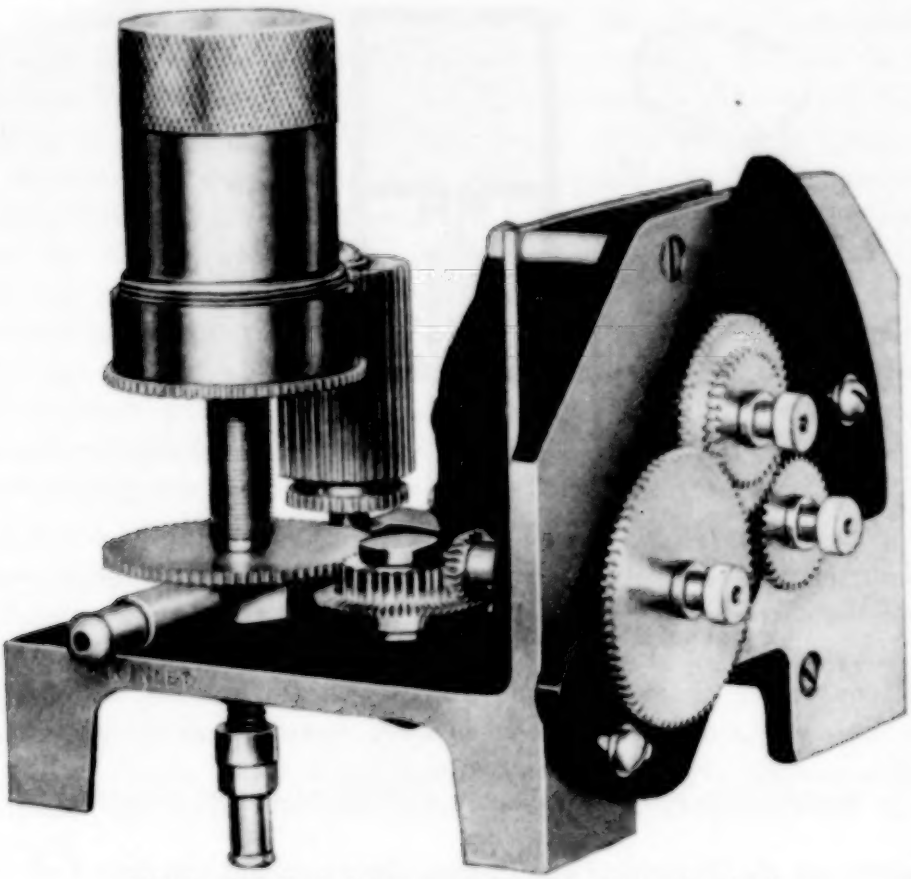


Abb. 2. Staubentwickler nach WRIGHT (Gesamtansicht)

sich in reinem und trockenem Zustand zu einem festen Kuchen zusammenpressen und durch Abschaben von der Oberfläche wieder gleichförmig dispergieren. Das Messer *O* des Schabkopfes *K* läßt den Staub in eine Rille längs seiner Unterseite fallen, aus der ihn ein Preßluftstrom, welchen wir durch eine vorgeschaltete Leybold-Luftdruckpumpe erhalten, in die zentrale Röhre *J* mitreißt. Der Abschabevorgang kommt dadurch zustande, daß sich der Staubbehälter *A* unter Vermittlung der Zahnräder *C*, *D* und *E* um die Gewindespindel *F* dreht. Diese Zahnräder wirken dabei als Differentialgetriebe und lassen den Behälter *A* sehr langsam an der Gewindespindel *F* herabgleiten. So wird eine äußerst dünne Staubschicht (etwa $^1/_{150}$ Zoll = 0,17 mm) bei jeder Umdrehung von dem Preßkuchen abgeschabt. Ein Elektromotor treibt den Apparat

über eine Reihe von auswechselbaren Zahnrädern an. Da sich bei den Vorversuchen herausstellte, daß an den verschiedenen Achsenzylindern Luft entwich, wurden Stopbüchsen in die Originalapparatur eingebaut. Vor der Leybold-Luftdruckpumpe brachten wir einen Trockenturm mit Blaugel an, um die Luftfeuchtigkeit abzufangen. Zwischen den Staubentwickler und die Pumpe wurde ein Ölfilter nach Dräger ge-

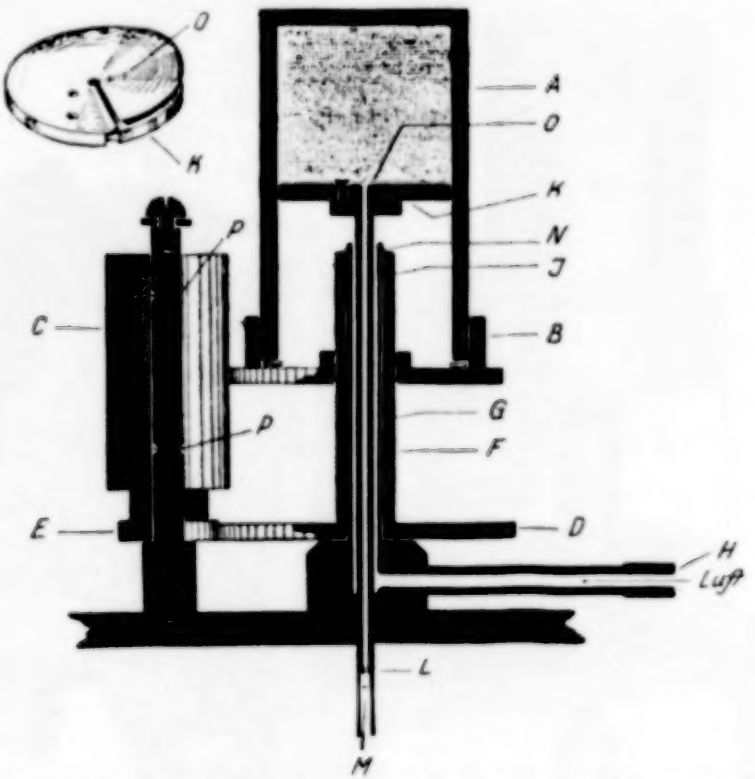


Abb. 3. Staubentwickler nach Wright, schematisches Schnittbild (Erklärung im Text)

schaltet, um die Ölpartikel abzufiltern, die eventuell mit dem Luftstrom fortgerissen werden.

Der Nebenschluß erfolgte unmittelbar hinter dem mit Natronkalk gefüllten Kohlensäureabsorber. Der in diesem Nebenschluß erzeugte Staub wurde kurz vor der Gesichtsmaske in das Kreislaufsystem eingeführt.

Hinter der Gesichtsmaske wurde der Luftstrom des Kreislaufs in drei gleich starke Röhren aufgeteilt und jeweils durch ein normales *Staubfilter* geleitet. Hierdurch fingen wir den entwickelten Staub ab und verhinderten so das weitere Eindringen des Staubes in die ergospirographische Apparatur.

Aus einem den Luftstrom zur Gesichtsmaske führenden Schlauch wurde ein Seitenkanal zum *Thermalpräcipitator nach* Green *und* Watson (1935) abgeleitet. Die Arbeitsweise dieses Gerätes beruht auf der Thermodiffusion bzw. dem mit ihr verbundenen Rückstromeffekt. Ein

Metallblock, der sog. Thermalpräcipitatorkopf enthält in einem feinen Kanal von wenigen Zehntel Millimeter Weite zentral einen ausgespannten Platin- oder Nickeldraht, der elektrisch mit einem Akkumulator von 3 oder 4 Volt bei einer Stromstärke von 1,5 Ampère auf über 100° C aufgeheizt wird. Um den Draht entsteht eine staubfreie Zone, die bei genügend langsamer Ansauggeschwindigkeit von keinem Teilchen durchdrungen werden kann. Die Breite des Kanales ist so bemessen, daß seine Wände die staubfreien Zonen schneiden. Der Thermalpräcipitatorkopf wird mit einem Wasserauslaufgefäß verbunden, das ein der abfließenden Wassermenge entsprechendes Luftvolumen durch den Kanal des Kopfes saugt. In unseren Versuchen wurden 10 cm^3 je Probe aus dem Kreislaufsystem während einer Dauer von 2—3 min abgenommen. Die Staubteilchen in der eingesogenen Luft schlagen sich an der kalten Wand des Kanals auf zwei parallel gegenüberstehenden, herausnehmbaren und mit einem Deckgläschen belegten Kolben nieder. Die obere Abscheidungsgrenze reicht bis etwa 20 μ, jedoch werden nur Teilchen $< 5\,\mu$ quantitativ abgeschieden. Da aber im wesentlichen die Korngrößenklassen unter 5 μ gewerbehygienisch Bedeutung haben, ist der Thermalpräcipitator ein für unsere Zwecke vollwertiges Meßgerät zur Überwachung des erzeugten Staubes im Kreislaufsystem.

Zusammenfassend haben wir also in eine Apparatur, welche die direkte und fortlaufende Registrierung der Atmung, der Thoraxruhelage, der Sauerstoffaufnahme in Ruhe und den verschiedensten Arbeitsstufen erlaubt, einen Staubentwickler eingebaut mit der Möglichkeit, die verschiedensten Staubarten und Korngrößenklassen in beliebigen Konzentrationen zu dispergieren. Nach der Passage der Gesichtsmaske wird der Staub durch Filter abgefangen. Der Thermalpräcipitator erlaubt zusätzlich die Kontrolle der Teilchenzahl und Teilchengröße in der Atemluft.

In dieses Kreislaufsystem wurde der Proband mit der Vollblickmaske eingeschaltet. Unter fortlaufender Registrierung der Ruheatmung schalteten wir nach einigen Minuten die im Nebenschluß befindliche Leybold-Pumpe ein. In den einzelnen Spirogrammen ist dieser Zeitpunkt mit dem Buchstaben A markiert und an der etwa 200—300 cm^3 betragenden plötzlichen Volumenabnahme erkennbar, die sich in einer kleinen Verschiebung der Atemmittellage nach oben bemerkbar macht. Die Ursache hierfür liegt in der Kompression eines Teiles der Systemluft zwischen der Leybold-Pumpe und der Staubdüse. Nach etwa einer weiteren Minute wurde durch Einschalten des Staubgebers Staub der Einatmungsluft zugeführt (in den Spirogrammen mit B_1 bezeichnet). Seine Konzentration und Größenordnung haben wir in der Zeit von C_1 bis C_2 mit dem Thermalpräcipitator gemessen.

Die hierfür erforderlichen über einige Minuten insgesamt abgezweigten 10 cm³ Luft wirken sich spirographisch nicht aus. Zum Zeitpunkt B_2 wurde der Staubgeber abgeschaltet. Die Versuchsgänge unter Arbeitsbelastungen haben wir mit den gleichen Zeichen markiert.

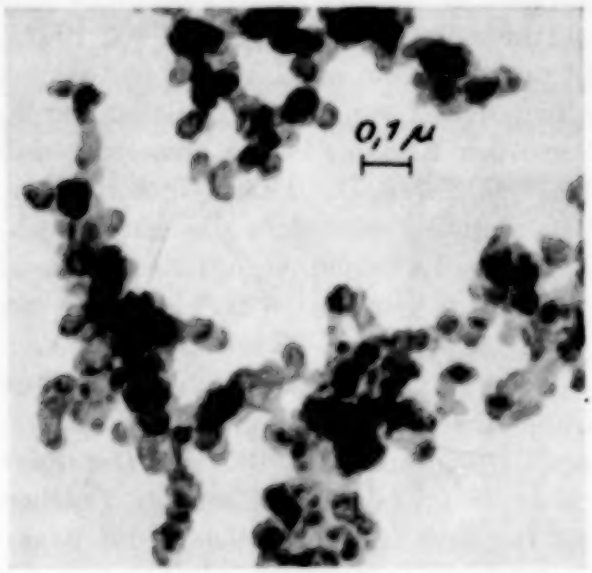


Abb. 4. Ruß. Thermalpräcipitatoraufnahme (aus Worth und Schiller 1954)

Ergebnisse

Mit Hilfe der oben beschriebenen Apparatur haben wir in 29 Versuchen die Atmung und den Gasstoffwechsel unter dem unmittelbaren Einfluß der Inhalation von Feinstäuben beobachtet. Als Stäube verwandten wir in den ersten 15 Versuchen Aluminiumpulver mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 2 μ, in einer zweiten Versuchsreihe gaben wir Rußteilchen (Abb. 4) mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 0,08 μ in das

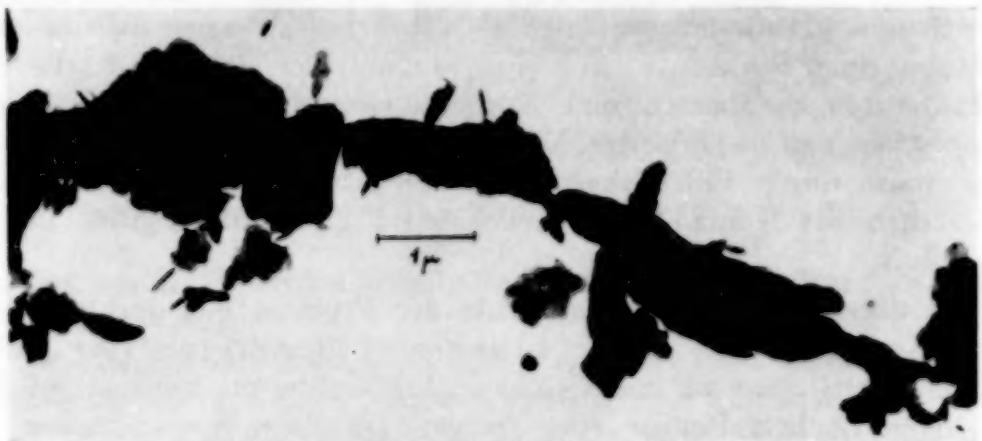


Abb. 5. Aluminiumstaub: Elektronenmikroskopische Aufnahme (aus Worth und Schiller 1954)

Kreislaufsystem. Das Aluminiumpulver (Abb. 5) zeigte bei der lichtmikroskopischen Auszählung von 1000 Staubteilchen folgende Korngrößenverteilung:

466 Teilchen hatten eine Korngröße von $< 2\,\mu$
459 Teilchen hatten eine Korngröße von 2—4 μ
58 Teilchen hatten eine Korngröße von 4—10 μ
14 Teilchen hatten eine Korngröße von 10—20 μ und
3 Teilchen hatten eine Korngröße von 20—25 μ.

Tabelle 1. *Klinische Daten der in Versuchsreihe A untersuchten Personen. Konzentration des inhalierten Aluminiumstaubes*

Versuchs-Nr.	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Lungenbefund vor Staubinhalation	Lungenbefund nach Staubinhalation	Staubkonzentration Teilchen je cm³*	Versuchsart Ruhe	Versuchsart Belastung	Bemerkungen
1.	25	182	80	o. B.	o. B.	4600	Ruhe		
2.	18	160	48	o. B.	o. B.	18600	Ruhe		
3.	35	180	87	o. B.	o. B.	Keine Staubmessung	Ruhe		
4.	25	182	80	o. B.	o. B.	nicht auszählbar		90 Watt	
5.	35	180	87	o. B.	o. B.	23600	Ruhe		
6.	18	160	48	o. B.	o. B.	33000		80 Watt	
7.	22	185	83	o. B.	o. B.	38000	Ruhe		
8.	28	164	56	o. B.	o. B.	45400	Ruhe		
9.	34	172	76	o. B.	o. B.	39900	Ruhe		
10.	36	172	80	Giemen und Brummen über beiden Lungen		Keine Staubmessung	Ruhe		
11.	24	168	70	o. B.	o. B.	32200	Ruhe		
12.	22	185	83	o. B.	o. B.	40700		90 Watt	
13.	34	172	76	o. B.	o. B.	26000		90 Watt	
14.	74	170	75	Giemen und Brummen über beiden Lungen	Giemen und Brummen über beiden Lungen	44700	Ruhe		stationäre Behandlung wegen chronischer Bronchitis
15.	57	162	86	Giemen und Brummen über beiden Unterfeldern	Giemen und Brummen über beiden Unterfeldern	39000	Ruhe		Silikose II—III

* Die Teilchenzahl wurde folgendermaßen ermittelt: Unter dem Projektionsmikroskop zählten wir bei 1000facher Vergrößerung (Objektiv 40/0,95, 4 mm Apochromat) die Teilchen in einem 100 μ breiten Streifen quer durch den Staubstrich jedes Deckgläschens, multiplizierten mit der Länge des gesamten Staubstriches, addierten die Werte für beide Deckgläschen und teilten das ganze durch die Zahl der durch den Thermalpräcipitatorkopf gesogenen Milliliter Staubluft.

Die reale Größe der Rußteilchen läßt sich lichtmikroskopisch nicht bestimmen, da ihr Durchmesser $< \frac{\lambda}{2}$ ist. Das elektronenmikroskopische Bild des verwendeten Rußstaubes zeigt Abb. 4.

Versuchsreihe A. Unter dem Einfluß von inhaliertem Aluminiumstaub zeigten 10 Probanden in 15 Versuchen in Ruhe und zum Teil

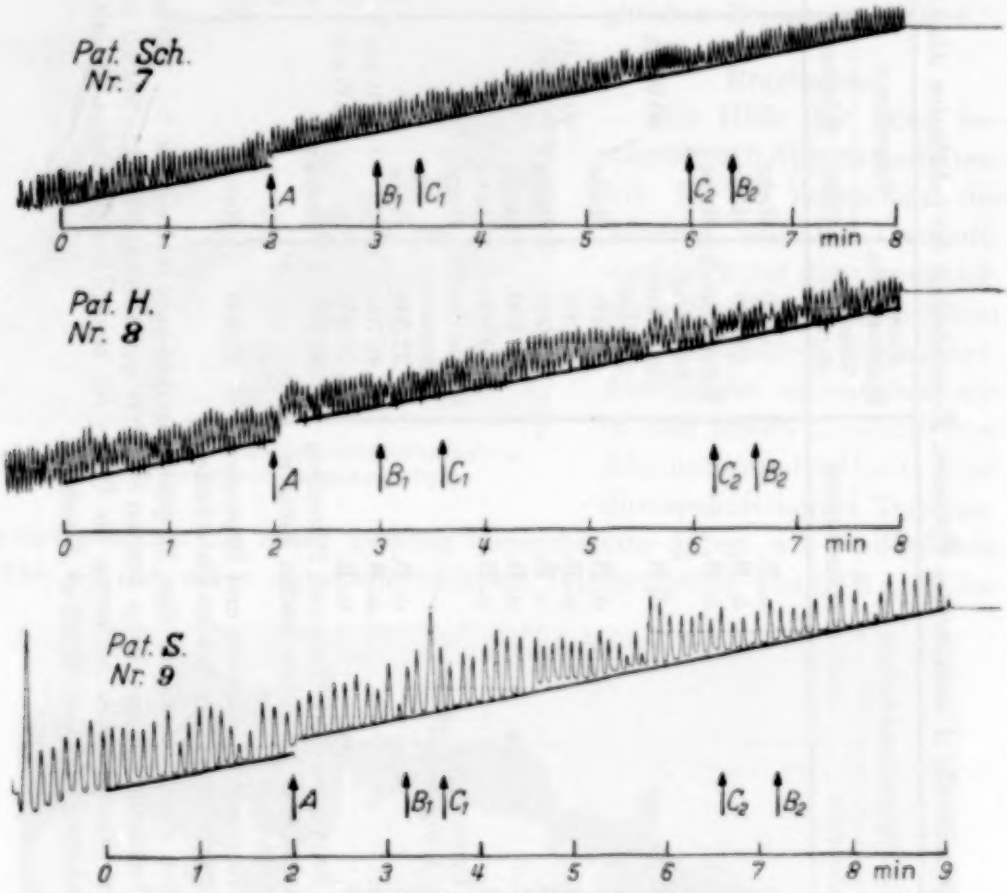


Abb. 6. (Unterschrift s. S. 439)

während Arbeit im sog. steady state keine Änderung der Atmung, des Gasstoffwechsels und der Atemmittellage. Während einer 3—4minütigen Staubbelastung ließ das Spirogramm keinerlei respiratorische Abweichungen im Vergleich zur Ausgangslage unter staubfreier Atemluft erkennen. Die klinischen Daten und jeweiligen Staubdosierungen in den einzelnen Versuchen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Staubdosierungen schwanken zwischen 4600 und 45400 Teilchen je Kubikzentimeter.

Als kennzeichnende Beispiele unserer Ergebnisse sind einige Ruhe-Spirogramme in Abb. 6 (Versuche Nr. 7, 8, 9, 11, 14 und 15) und einige unter Arbeit im steady state in Abb. 7 (Versuche Nr. 4, 12 und 13) wiedergegeben. Auf eine weitere Auswertung der Spirogramme haben

wir verzichtet, da offensichtlich weder eine Änderung der Atemfrequenz, des Atemvolumens, des Atemminutenvolumens noch der Sauerstoffaufnahme in Erscheinung trat. Aus dem Spirogramm 5 (Abb. 8) ist ersichtlich, daß auch die Vitalkapazität, der Atemstoß und der Atemgrenzwert vor und nach der Staubinhalation keine bemerkenswerten

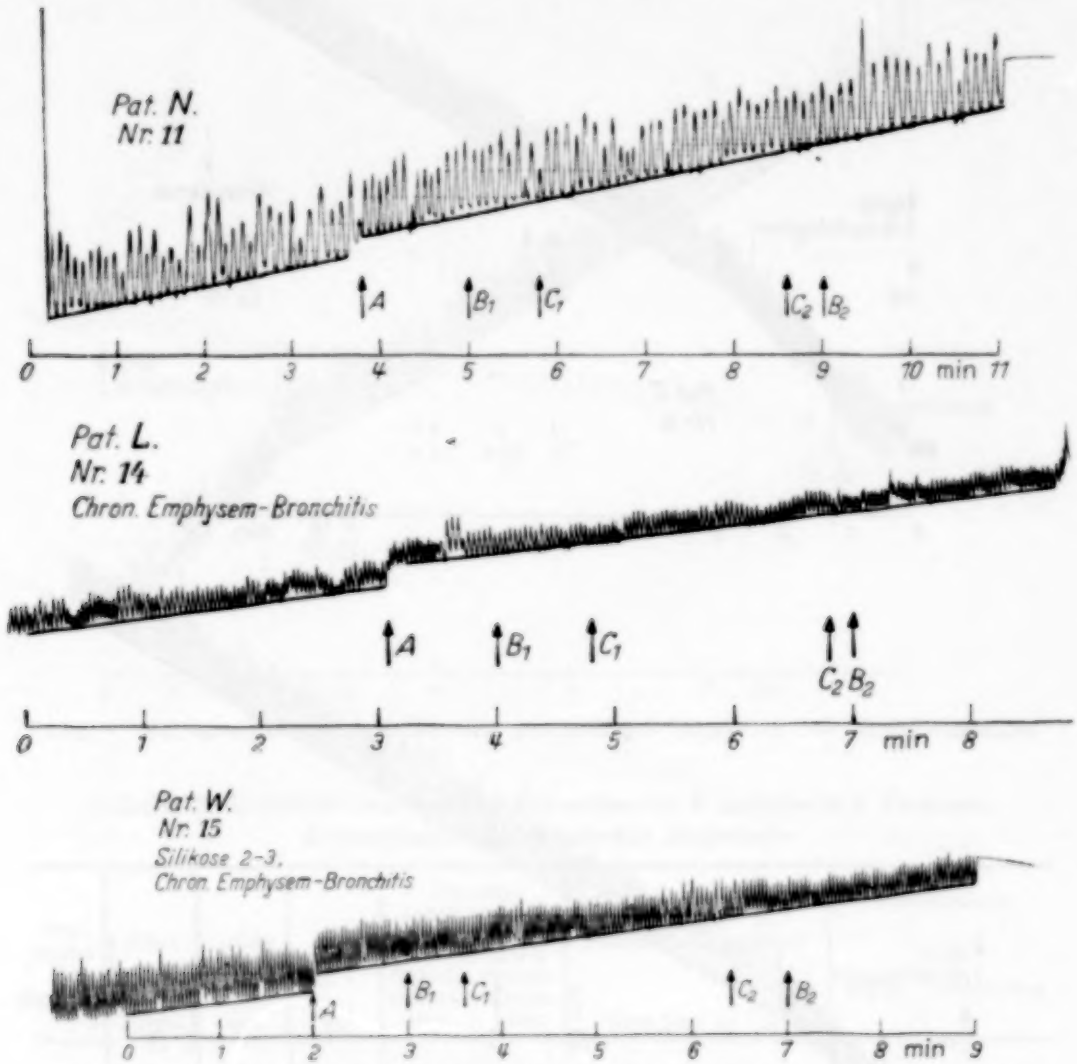


Abb. 6. Ruhe-Spirogramme vor, während und nach Inhalation von Aluminiumstaub

Unterschiede aufwiesen. Das Spirogramm 14 wurde von einem 73jährigen Patienten mit schwerer chronischer Emphysembronchitis, das Spirogramm 15 von einem 57jährigen Bergmann mit einer Silikose II bis III und chronischer Emphysembronchitis aufgenommen. Auch in diesen beiden Fällen traten im Kurvenverlauf während der Staubinhalation keine respiratorischen Änderungen auf. Bei allen anderen Probanden zeigten sich auskultatorisch vor und nach der Staubinhalation keinerlei Besonderheiten.

Versuchsreihe B. In der zweiten Versuchsreihe beobachteten wir das Verhalten der Atmung in 14 Untersuchungsgängen an 7 Probanden

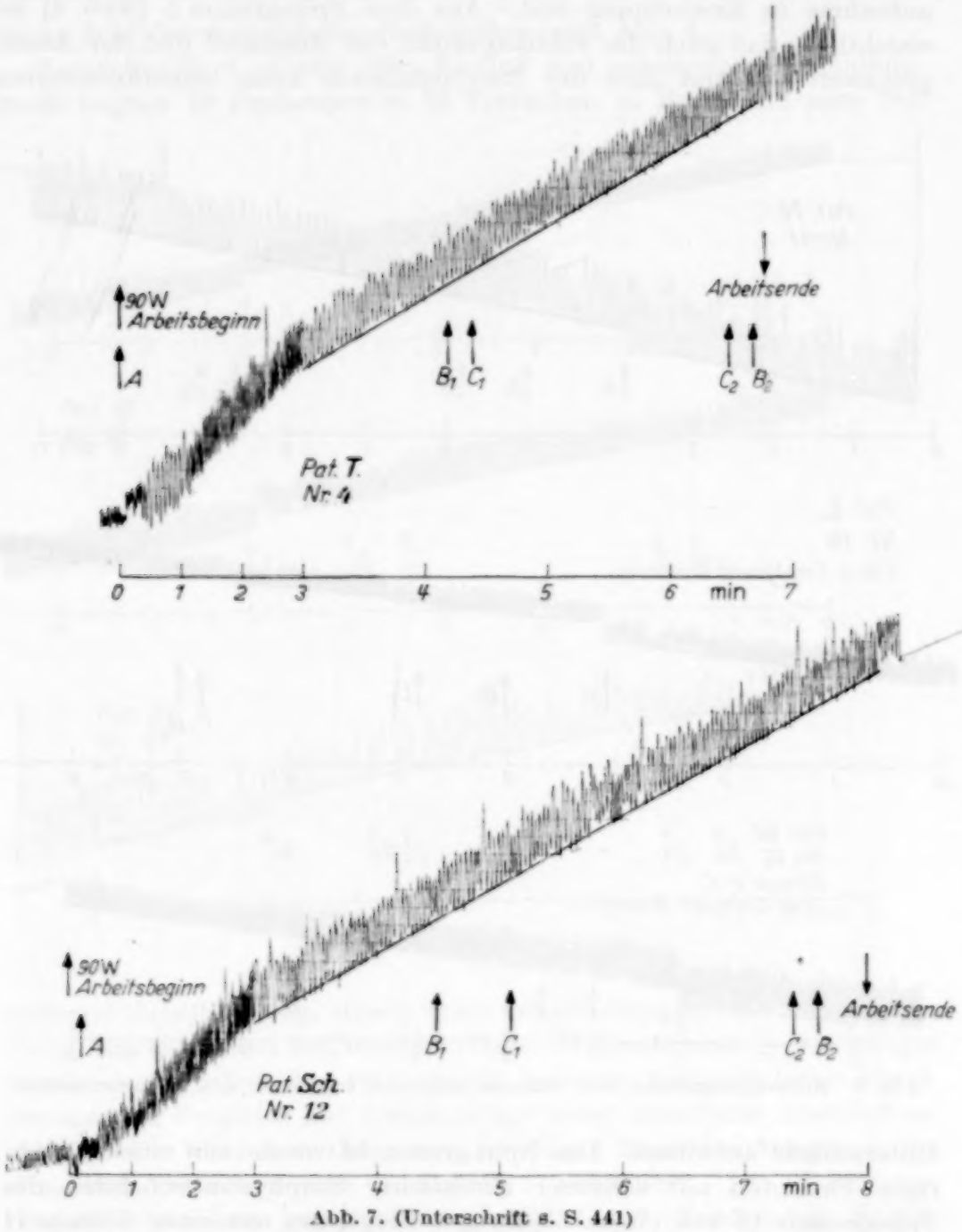


Abb. 7. (Unterschrift s. S. 441)

unter der Inhalation von Rußstaub (Einzelheiten s. Tabelle 2). Die Staubkonzentrationen (vgl. Tabelle 2) lagen zwischen 900 und 25700 Teilchen je Kubikzentimeter. Auch diesmal registrierten wir kontinuierlich die Ruheatmung vor, während und nach der Staubbelastung, in einigen

Fällen bestimmten wir außerdem jeweils vor und nach der Staubinhalation die Vitalkapazität, den Atemstoß und den Atemgrenzwert. Schließlich überprüften wir bei mehreren Probanden die Atmung im Staubmilieu unter Arbeitsbelastung am Drehkurbelergometer. Die

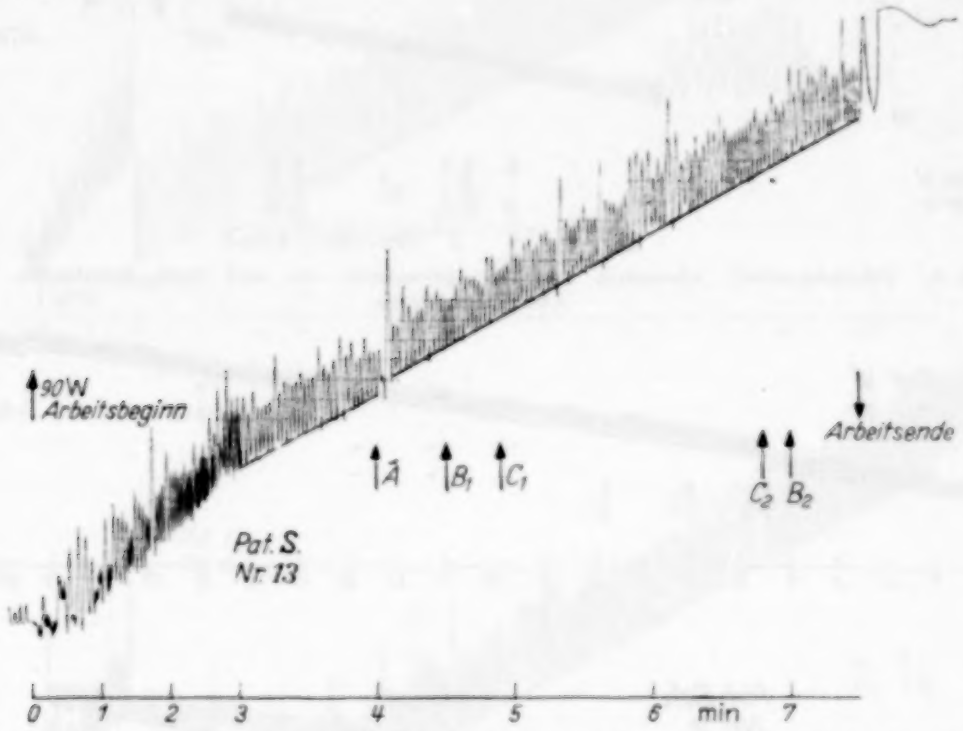


Abb. 7. Spirogramme unter Arbeit und gleichzeitiger Inhalation von Aluminiumstaub

Tabelle 2. *Klinische Daten der in Versuchsreihe B untersuchten Personen. Konzentration des inhalierten Rußstaubes*

Versuchs-Nr.	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Lungenbefund vor Staubinhalation	Lungenbefund nach Staubinhalation	Staubkonzentration Teilchen je cm³	Versuchsart Ruhe	Versuchsart Belastung
1.	40	169	63	o. B.	o. B.	nicht auszählbar	Ruhe	
2.	22	185	83	o. B.	o. B.	25700	Ruhe	
3.	22	185	83	o. B.	o. B.	15700		90 Watt
4.	24	164	68	o. B.	o. B.	8800	Ruhe	
5.	24	164	68	o. B.	o. B.	10100		90 Watt
6.	53	163	68	o. B.	o. B.	nicht auszählbar	Ruhe	
7.	53	163	68	o. B.	o. B.	2500	Ruhe	
8.	53	163	68	o. B.	o. B.	nicht auszählbar		70 Watt
9.	26	172	72	o. B.	o. B.	1800	Ruhe	
10.	26	172	72	o. B.	o. B.	900		90 Watt
11.	20	167	60	o. B.	o. B.	3500	Ruhe	
12.	20	167	60	o. B.	o. B.	17100		70 Watt
13.	59	163	70	o. B.	o. B.	18900	Ruhe	
14.	22	185	83	o. B.	o. B.	nicht auszählbar	Ruhe	

Untersuchungsgänge im einzelnen wurden in der gleichen Weise wie in Versuchsreihe A durchgeführt.

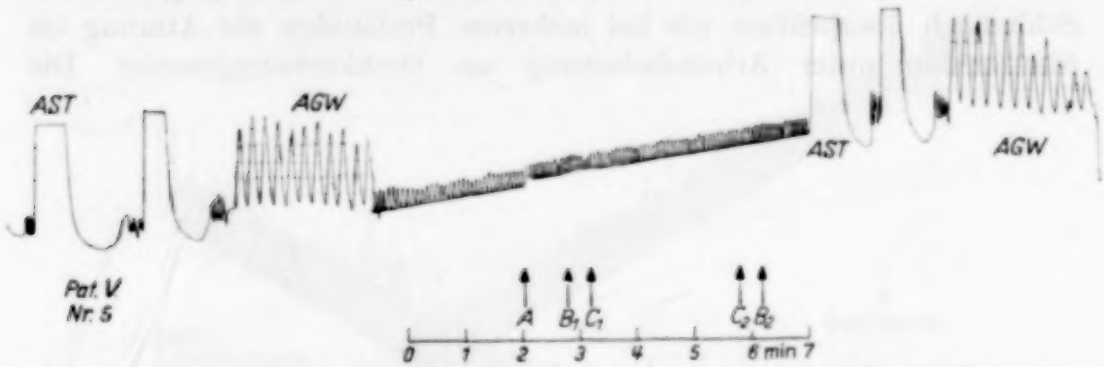


Abb. 8. Vitalkapazität, Atemstoß und Atemgrenzwert vor und nach Inhalation von Aluminiumstaub

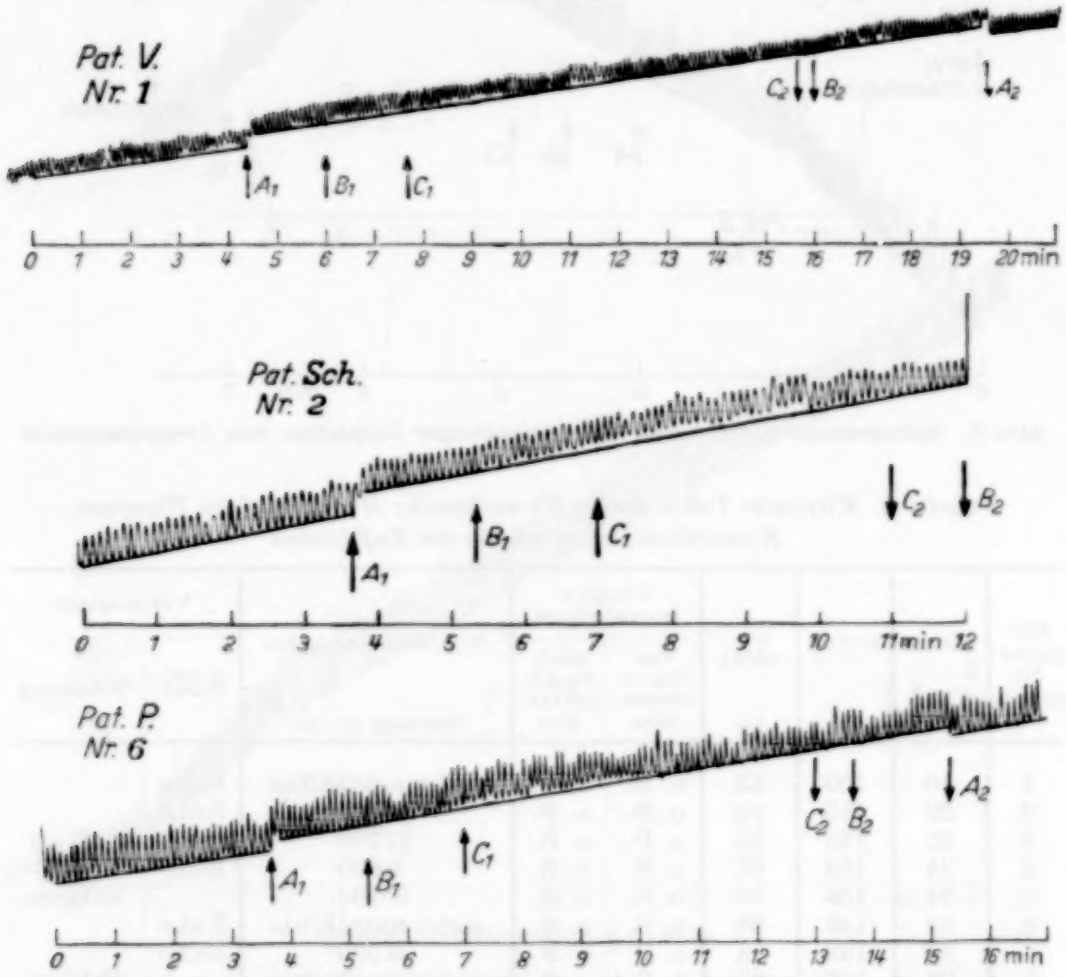


Abb. 9. Ruhespirogramme vor, während und nach Inhalation von Rußstaub

Auch unter der Einwirkung von Rußstaub, einem etwa 25mal feineren Staub als dem in der Versuchsreihe A verwandten Aluminiumstaub, zeigten die Probanden keine Änderung der Atmung, des Gas-

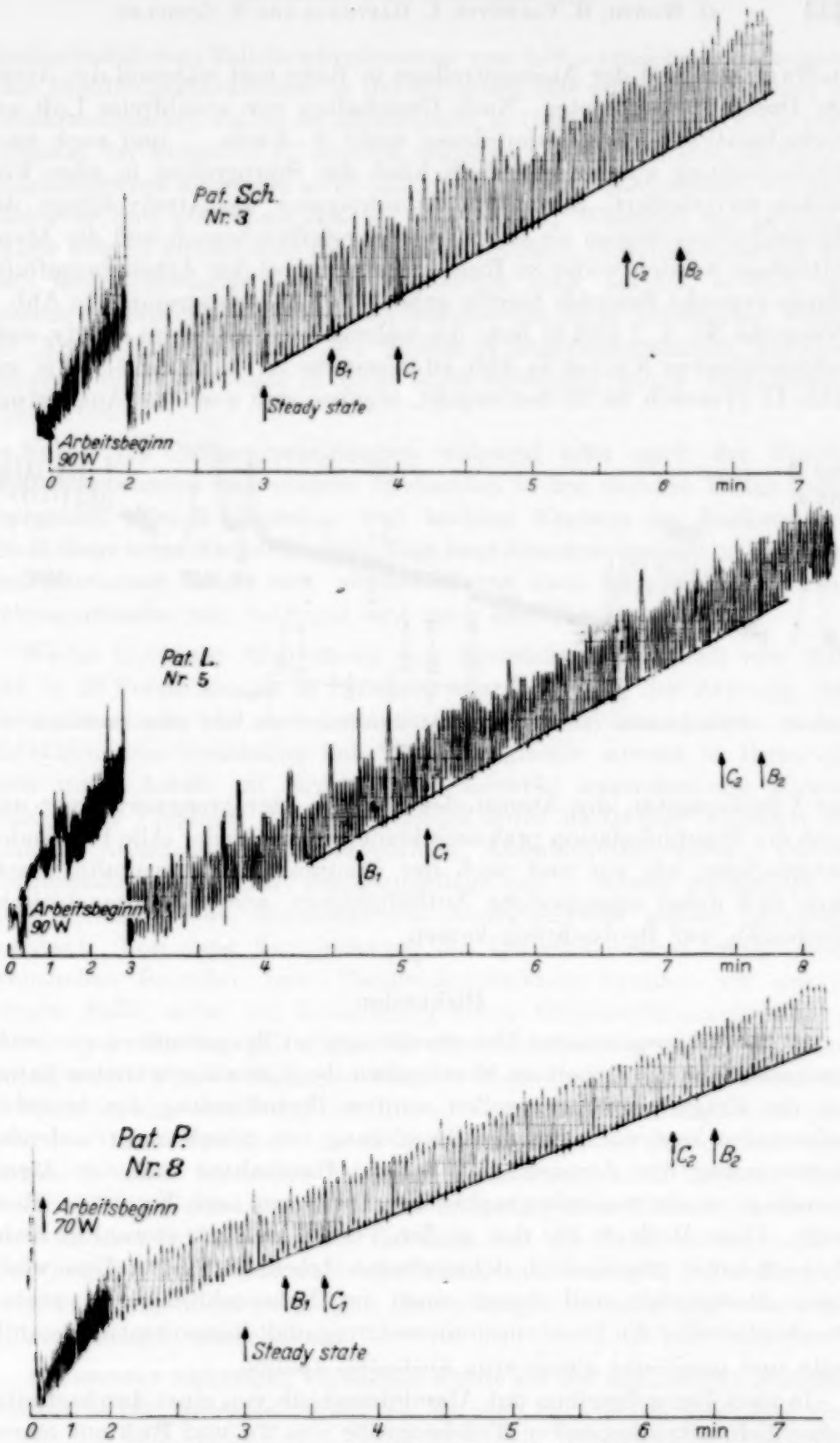


Abb. 10. Spirogramme unter Arbeit und gleichzeitiger Inhalation von Rußstaub

stoffwechsels und der Atemmittellage in Ruhe und während der Arbeit am Drehkurbelergometer. Nach Umschalten von staubfreier Luft auf Rußinhalation — Inhalationsdauer meist 3—4 min — und auch nach Rückschaltung auf normale Luft blieb das Spirogramm in allen Versuchen unverändert. Sowohl die Atemfrequenz, das Atemvolumen, das Atemminutenvolumen als auch der Sauerstoffverbrauch und die Atemmittellage wurden weder in Ruhe noch während der Arbeit beeinflußt. Einige typische Beispiele hierfür geben die Ruhespirogramme in Abb. 9 (Versuche Nr. 1, 2 und 6) bzw. die während der Arbeit im steady state aufgezeichneten Kurven in Abb. 10 (Versuche Nr. 3, 5 und 8). Wie aus Abb. 11 (Versuch Nr. 9) hervorgeht, ergaben sich auch bei Auswertung

Abb. 11. Vitalkapazität, Atemstoß und Atemgrenzwert vor und nach Inhalation von Rußstaub

der Vitalkapazität, des Atemstoßes und des Atemgrenzwertes vor und nach der Staubinhalation praktisch keine Unterschiede. Alle Probanden untersuchten wir vor und nach der Staubinhalation auskultatorisch, ohne daß dabei irgendwelche Auffälligkeiten, wie z. B. bronchitische Geräusche, zur Beobachtung kamen.

Diskussion

In Fortführung unserer Untersuchungen an Bergarbeitern vor, während und nach der Arbeit im Staubmilieu des Untertagebetriebes haben wir die Frage einer eventuellen akuten Beeinflussung des bronchopulmonalen Systems unter der Einwirkung von Staub unter laufender Registrierung der Atmung, der Sauerstoffaufnahme und der Atemmittellage an der ergospirographischen Apparatur nach Knipping überprüft. Diese Methode hat den großen Vorteil, daß wir sowohl in Ruhe als auch unter physikalisch definierbaren Arbeitsleistungen diese wichtigen Atemgrößen und durch einen im Nebenschluß angebrachten Staubentwickler die Staubzusammensetzung und -konzentration quantitativ und qualitativ gleichzeitig austesten können.

In zwei Versuchsreihen mit Aluminiumstaub von einer durchschnittlichen lichtmikroskopischen Teilchengröße von 2 μ und Ruß mit einem

durchschnittlichen Teilchendurchmesser von 0,08 μ erreichten wir relativ hohe Staubkonzentrationen in der Atemluft (bis zu 45400 Teilchen je Kubikzentimeter), wie sie im allgemeinen im Untertagebetrieb nicht vorkommen. Im Vergleich zu unseren früheren Untersuchungen im Steinkohlenbergwerk selbst war somit die individuelle Staubexposition weitaus intensiver und außerdem exakter bestimmbar. Während die Grubenstäube sowohl hinsichtlich ihrer mineralogischen Zusammensetzung als auch ihrer Teilchengröße nicht einheitlich sind, handelt es sich bei unseren experimentell verwandten Stäuben um reine Substanzen, wobei der Aluminiumstaub zwar ein breites Korngrößenspektrum aufwies, während die Rußteilchen in ihrer Größenordnung wenig voneinander differierten.

Subjektive Nebenerscheinungen während oder nach der Staubinhalation wurden von unseren Probanden in den meisten Fällen nicht angegeben. Bei 3 Versuchen trat leichtes Kratzen im Rachen auf. Ein Kollege bemerkte noch einige Tage lang Aluminiumstaub im Sputum. Auskultatorisch boten sich, abgesehen von zwei Bronchitikern, keine Nebengeräusche vor, während und nach der Staubinhalation.

Weder unter der Einwirkung von Aluminiumstaub noch von Ruß trat in 29 Versuchen an 17 Personen eine Änderung der Atmung, des Gasstoffwechsels und der Atemmittellage auf. Während einer mehrminütigen Staubbelastung ließ das Spirogramm sowohl in Ruhe als auch unter Arbeit im steady state keinerlei respiratorische Abweichungen im Vergleich zur Ausgangslage unter staubfreier Atemluft erkennen. Atemfrequenz, Atemvolumen, Atemminutenvolumen, Sauerstoffaufnahme je Minute, Atemmittellage und — soweit untersucht — auch Vitalkapazität, Atemstoß und Atemgrenzwert blieben praktisch konstant. Von einer Verminderung des Lungenvolumens infolge einer eventuellen Broncho- bzw. Pneumokonstriktion konnten wir uns in keinem Falle, selbst bei Anwendung hoher Feinstaubkonzentrationen, überzeugen. Mit den geläufigen, für die klinische Diagnostik von Bronchialspasmen zur Verfügung stehenden Methoden haben wir somit bei 17 Männern eine Änderung der Bronchodynamik, der Lungenvolumina und des Gasstoffwechsels durch die Inhalation von Aluminium- und Rußstaub selbst bei hoher Dosierung nicht nachweisen können. Wieweit Stäube anderer chemischer und mineralogischer Zusammensetzung sowie anderer Größenklassen in der Lage sind, die Funktion des respiratorischen Systems akut zu beeinflussen, und wie sich der erkrankte Atemtrakt gegenüber derartigen Einwirkungen verhält, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Bei unseren bisherigen Versuchen wurde auf die Applikation bronchodilatatorischer Aerosole verzichtet, da sich in keinem Falle mit den

angegebenen Methoden Bronchialspasmen oder andere, die bronchopulmonale Funktion beeinträchtigende Störungen nachweisen ließen. Wenn auch spastische Reaktionen in begrenzten Lungenabschnitten vorkommen mögen, so erreichen sie nach den oben mitgeteilten Untersuchungsergebnissen nicht jenes Ausmaß, daß unter den gegebenen Bedingungen (kurzzeitige hochdosierte Staubexposition) eine meßbare akute respiratorische Funktionseinbuße in Erscheinung tritt.

Zusammenfassung

Zur fortlaufenden Registrierung der Atmung, der Thoraxruhelage und der Sauerstoffaufnahme in Ruhe und unter Arbeit im zeitweiligen Staubmilieu haben wir den ergospirographischen Apparat nach Knipping durch einen im Nebenschluß angebrachten Wrightschen Staubentwickler erweitert. Unter kurzzeitiger Einwirkung von hochkonzentrierten Feinstäuben aus Aluminium (durchschnittliche lichtmikroskopische Teilchengröße 2 μ) und Ruß (durchschnittlicher Teilchendurchmesser 0,08 μ) bei Teilchenzahlen bis zu 45400/cm^3 in der Atemluft ließen sich in 29 Versuchen an 17 Personen keinerlei Änderungen der respiratorischen Funktion im Vergleich zu der Ausgangslage unter staubfreier Atemluft erkennen. Atemfrequenz, Atemvolumen, Atemminutenvolumen, Sauerstoffaufnahme je Minute, Atemmittellage und — soweit untersucht — auch Vitalkapazität, Atemstoß und Atemgrenzwert blieben praktisch konstant. Infolgedessen wurde auf die Applikation bronchodilatatorischer Aerosole verzichtet.

Literatur

Dautrebande, L., W. C. Alford, B. Highman, R. Downing and F. L. Weaver: Studies on aerosols V. Effect of dust and pneumodilating aerosols on lung volume and type of respiration in man. J. Appl. Physiol. **1**, 339—349 (1948). — Worth, G., H. Valentin, L. Gasthaus, H. Hoffmann u. H. Venrath: Bewirkt die Staubinhalation bei Bergarbeitern eine akute respiratorische Insuffizienz? Arch. Gewerbepath. **14**, 37—57 (1955). — Über den unmittelbaren Einfluß der Staubinhalation auf die Lungenfunktion bei Bergarbeitern. Münch. med. Wschr. **1955**, 732—733. — Worth, G., H. Valentin, H. Venrath, L. Gasthaus u. H. Hoffmann: Weitere klinische und spirographische Untersuchungen bei Bergleuten vor, während und nach der Untertagearbeit. Arch. Gewerbepath. **14** 269—290 (1956).

Ausführliche Literaturhinweise finden sich weiterhin in folgenden Publikationen: Knipping, H. W., W. Bolt, H. Valentin u. H. Venrath: Die Untersuchung und Beurteilung des Herzkranken. Stuttgart: Ferdinand Enke 1955. — Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln, z. Z. K.-Lintfort: Staufen-Verlag 1954.

Priv.-Doz. Dr. G. Worth u. Dr. L. Gasthaus, Krankenhaus Bethanien, Moers a. Rh., Dr. H. Valentin, Medizinische Klinik der Universität Köln, Dr. E. Schiller, Homberg/Ndrrh., Baumstr. 16

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den Periodica Medica), Band-, Seiten- und Jahreszahl (Wochenschriften nur Jahres- und Seitenzahl). Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereit zu halten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Atlas zur Spurenkunde der Elektrizität

Von **Stefan Jellinek,** Professor an der Universität und an der Technischen Hochschule in Wien. Lauréat de l'Institut de France, Membre correspondent de l'Institut National Genevois, Late Research Student at Queen's College Oxford. Mit 199 teils mehrfarbigen Abbildungen auf 94 Tafeln. VIII, 78 Seiten. Gr.-8°. 1955. (W)
Ganzleinen DM 72.50

Inhaltsübersicht: **Einführung. — Manifestationen der Wechselwirkung von Strom und Materie. — Paradigmen und Experimentalergebnisse.** Betrachtung und Prüfung von Spuren im Lichte der Faradayschen Axiome, Wertung der Experimentalergebnisse. Blitzfiguren. Farbige Blitzfiguren. Blitzfurche, Blitzrinne. Blitzröhre. Experimentelles zur Blitzrinne und Blitzröhre. Gerade, gekrümmte und Ringlinien. Zwei Beispiele mit Ausdruck dominierender elektrischer Aktion frappanten Charakters. Regulär geometrische Formen. „Mechanische Kraft." „Mechanische Kraft" regulärer Art. „Mechanische Kraft" höherer Relation. „Mechanische Kraft" unvorstellbaren Stils. Anschauliche, mechanische, auf Auswirkungen des elektromagnetischen Feldes deutende Effekte. „Mechanische Kraft", die sich nicht in subtiler Assoziation, sondern in Dissoziation und Desintegration auswirkt. Chemische Aktion. Rote Verfärbungen auf belebter und unbelebter Materie. Durch Metalloxyde (Kupfer usw.) verursachte Überzüge mit Rot- und Grünfärbung. Immediate chemische Ausscheidung von Kalksalzen. Immediate Ausfällung von Myelin (Nervus radialis eines tödlichen Unfalles durch Gleichstrom 220 V). Durch Schmelzelektrolyse (im elektrischen Lichtbogen) abgesonderte Silikate und andere mineralische Substanzen. Poldifferenzierte Stromeffekte. Empirische Beispiele reguläre Stromspuren im Faradayschen Stile (Typische polare Unterschiede der Entladungslinien). Experimentelle, poldifferenzierte Stromeffekte (ohne Faradayschen Stil). Von Unfällen und Blitzschäden herrührende, sich in Juxtaposition manifestierende poldifferenzierte Stromeffekte. Innerstrukturelle Umbauvorgänge, Wandlungen in der stofflichen Beschaffenheit. Rolle der Membrantätigkeit und der Gewebsflüssigkeit. Verfärbte elektrische Strommarken. Stoffliche Veränderungen unbelebter Materie. Stoffliche Verhaltungsweise lebender Substanz in klinisch-therapeutischer Betrachtung. Der elektrische Strom und die elastische Substanz. Thermische und komplexe Spuren. Innenaufnahmen des Museums. — Abbildungen zu I bis VIII auf Tafeln. — Sachverzeichnis.

Von der ersten bis zur letzten Seite ist dies ein originelles Buch! Der Verfasser legt damit der Fachwelt die Ergebnisse seiner eigenen jahrzehntelangen Forschungen auf einem Gebiet vor, das die mannigfachsten Aspekte aufweist und für naturwissenschaftliche Grundfragen ebenso bedeutsam ist wie für die praktische Anwendung in Medizin und Technik. Aus der Vielfalt der von ihm gefundenen Blitz- und Stromdurchgangsspuren in belebter und unbelebter Materie ergeben sich Folgerungen und neuartige Probleme, die für den Physiker, Chemiker, Biologen und Mediziner von Interesse sind und neue Perspektiven eröffnen.

SPRINGER-VERLAG / WIEN

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würburg
Printed in Germany